

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE de l'Action cancérigène du Goudron

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

TROMPETTE (Pierre)

Ancien Préparateur de Cours d'Anatomie pathologique
Diplômé supérieur d'Hygiène

né le 12 Novembre 1909 à Verdun (Meuse)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHÉ, Professeur.	Président.
		WATRIN, Professeur.	Juges.
		DROUET, Agrégé.	
		FLORENTIN, Agrégé.	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac
1935

ERRATA

Page	Ligne	Lire
11	18	SOUTTHAN au lieu de SOUSTHAN.
11	19	INN au lieu de INV.
11	20	KLING au lieu de KINIG.
12	1	O'DONNOVAN au lieu de O'DOUNOVAN.
13	10	WACKER au lieu de WACHER.
17	3	cliniques au lieu de chimiques.
23	19	rat au lieu de chat.
23	21	ROCA au lieu de ROW et CARACHAN au lieu de CORACHAN.
25	13	ITCHIKAWA au lieu de ITCHIKWA.
26	8	CIECHANOWSKI au lieu de CIECHANOWOKI.
26	10	DOBROWOLSKAIA au lieu de DOBROWOLSKAU et ZAVADSKAIA au lieu de ZAVADSKAIU.
26	11	OLCH au lieu de OLEH.
29	14	SCHARLACH au lieu de SCHARBACH.
40	8	périrénales au lieu de périnéales.
51	2	mélanique au lieu de mécanique.
51	8	macroscopiquement au lieu de microscopiquement.
53	13	macroscopiquement au lieu de microscopiquement.
58	4	épithéliaux au lieu de épithéliams.
67	16	couches au lieu de courbes.
85	8	nos au lieu de nous.
86	6	pratiquant au lieu de pratiquent.
86	9	résection au lieu de réaction.

Page	Ligne	Lire
92	21	SOLECKA au lieu de SOLECKEC.
93	10	les animaux etc... <i>vivent</i> plus longtemps que etc...
97	24 et 25	fonction au lieu de formation.
99	23	TWORT au lieu de TIVORT.
110	19	nécrose au lieu de névrose.
116	19	FOCOSI au lieu de FOSCOSI.
121	2 et 5	cautérisation au lieu de cancérisation.
121	4	BONCIU au lieu de BOUIN.
135	11	excrétrice au lieu de excrétime.
136	21	mène au lieu de même.
138	9	HANSEMANN au lieu de HAUSEMANN.
139	28	les nématodes <i>peuvent</i> provoquer, etc...
144	4	Supprimer <i>et</i> .
144	29	BONCIU au lieu de RONCIN.
147	19	cancer au lieu de cause.
153	19	MOELLER au lieu de MOLLER.
157	4	Supprimer <i>du goudron</i> .
160	1	HEWETT au lieu de HENWETT.
163	29	DOODS au lieu de DOODE.
195		BONCIU au lieu de BOUCLU.
198		KENNAWAY au lieu de KENNAWY.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE de l'Action cancérigène du Goudron

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

TROMPETTE (Pierre)

Ancien Préparateur de Cours d'Anatomie pathologique
Diplômé supérieur d'Hygiène

né le 12 Novembre 1909 à Verdun (Meuse)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HOCHÉ, Professeur.	Président.
		WATRIN, Professeur.	Juges.
		DROUET, Agrégé.	
		FLORENTIN, Agrégé.	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac
1935

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I U ; WEISS, O $\star$, I U ;
BOUIN, O $\star$, I U ; ANCEL, $\star$, I U ; GARNIER, $\star$, I U ; MACÉ, $\star$, I U ;
P. PARISOT, O $\star$, I U ; DUFOUR, $\star$, I U ; G. THIRY, $\star$, I U .

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O $\star$, I U .
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O $\star$, I U .
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I U .
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FROELICH, $\star$, I U .
Physiologie	M. M. LAMBERT, $\star$, I U .
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUHNSHOLZ, O $\star$, I U .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, $\star$, I U .
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, $\star$, I U .
Histologie	M. R. COLLIN, $\star$, I U .
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I U .
Clinique médicale	M. L. RICHON, $\star$, I U .
Chimie médicale	M. H. ROBERT, $\star$, I U .
Thérapeutique	M. M. PERRIN, $\star$, I U .
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C $\star$, I U .
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I U .
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, I U .
Hydrologie	M. SANTENOISE, $\star$, A U , U .
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, $\star$, I U .
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U .
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, $\star$, I U .
	M. WATRIN, $\star$, I U .

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. M. PERRIN, $\star$, I U , professeur.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A U , agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A U , agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, $\star$, I U , agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A U , agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, $\star$, I U , professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, $\star$, I U , prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, $\star$, I U , ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, $\star$, I U , ch. du c., ag. l.
Obstétrique	M. JOB, $\star$, I U , prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, $\star$, A U , agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A U , agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, $\star$, I U , agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, $\star$, I U , agrégé.
Education physique (I)	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A U , agrégé.
Clinique neurologique (I)	M. L. MERKLEN, A U , agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (I)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A U .	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A U .
FLORENTIN.	MELNOTTE, O $\star$.	ABEL, $\star$, A U .
BODART.	MUTEL, $\star$, I U .	DROUET, A U .
CHALNOT.	VERMELIN, $\star$, A U .	SIMONIN, A U .
WOLFF.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I U ; S. RÉMY, I U ; BUSQUET, I U ;
M. FAIRISSE, I U ; BINET, $\star$, I U ; BARTHÉLEMY, $\star$, I U ; LAMY, $\star$, I U .

M. E. TRIBOLET, I U , Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Je lui dois tout. Quelques mots ne peuvent suffire à exprimer ma reconnaissance et ma profonde affection.

A MON FRÈRE

Nous avons toujours été intimement unis. En toutes circonstances je puis compter sur ses sages conseils. Mon appui et mon affection lui sont acquis.

*A tous Ceux qui me sont chers
par le sang et par l'affection*

A mon Maître et Président de Thèse

A M. LE PROFESSEUR HOCHÉ

Officier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

A M. LE PROFESSEUR J. WATRIN

Chevalier de la Légion d'honneur

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. FLORENTIN

C'est un plaisir pour nous, au terme de nos études médicales, de venir présenter nos remerciements à tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux.

Ce sont des sentiments de profonde reconnaissance que nous exprimons à M. le Professeur HOCHÉ. Nous ne pouvons oublier la façon dont il nous a accueilli au laboratoire d'Anatomie pathologique. Tant à ses cours magistraux que dans l'atmosphère plus intime de son laboratoire, nous avons profité de son enseignement. Nous espérons, à son exemple et à son contact, avoir acquis un peu de cet esprit de méthode et de ce sens critique aussi nécessaire à l'homme de laboratoire qu'au médecin praticien que nous voulons être. Nous espérons qu'il voudra bien, pendant de nombreuses années encore, nous prodiguer ses conseils.

Que M. le Professeur WATRIN, qui s'est intéressé à notre travail, trouve ici nos très sincères remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

M. le Professeur agrégé DROUET nous a, tant au lit du malade que dans ses conférences, très vivement intéressé. Il a bien voulu faire partie de notre jury de thèse. Nous l'en remercions vivement.

A M. le Professeur agrégé FLORENTIN qui, le premier, nous a fait connaître et aimer le travail de

Laboratoire, nous disons notre plaisir de le voir nous juger.

Nous avons trouvé en M. le Professeur agrégé POURSINES, pendant son trop court passage à Nancy, un guide et un conseiller. Il créait autour de lui une ambiance de gaieté telle qu'aucun travail ne semblait fastidieux.

Nous espérons que M. le Docteur MORLOT et M^{lle} le Docteur LACOURT, dont nous ne pouvons oublier les services qu'ils nous ont rendus, voudront bien nous garder leur amitié.

Nous tenons à remercier M. COOK, du Cancer Hospital de Londres, qui a bien voulu nous envoyer les Comptes Rendus de ses derniers travaux, et le Professeur agrégé SANNIÉ, chef de Service à l'Institut du Cancer de Paris, qui nous a permis de compléter nos recherches bibliographiques.

Enfin, en des jours particulièrement douloureux, nous avons pu apprécier le dévouement du Docteur Louis MATHIEU, médecin des Hôpitaux. Nous lui exprimons nos sentiments de profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Il y a deux ans environ, nous avons, sous la direction et sur les indications de M. le Professeur HOCHÉ, commencé au laboratoire d'Anatomie pathologique quelques recherches sur l'action du goudron sur les tissus mésenchymateux chez le lapin. De ces expériences, dont les résultats seront exposés au cours de ce travail, nous ne pourrions tirer de conclusions, le nombre de nos animaux étant restreint primitivement et au cours de nos expériences plusieurs de nos animaux étant morts.

C'est en recherchant les travaux parus sur cette question que nous fûmes amenés à constater l'absence de tout travail d'ensemble sur l'action pathogène expérimentale du goudron, et en particulier sur le cancer du goudron. Notre but sera donc d'essayer de combler cette lacune. Présenter un travail complet, nous paraît impossible. En voici les raisons : D'abord le sujet est loin d'être épuisé. De nombreux auteurs poursuivent encore l'étude de cette question et des problèmes qu'elle pose. D'autre part, il nous sera impossible de parler de tous les travaux qui ont été publiés tellement ils sont nombreux : Japonais, Anglais, Allemands, Autrichiens, Suisses, Portugais, Belges,

Roumains, Italiens, Neerlandais, Scandinaves et Français ont, dans leurs laboratoires, travaillé ce sujet. Notre but sera donc de résumer ce qui a été fait, de dégager les principaux résultats obtenus, d'indiquer dans quelles voies l'on s'engage et enfin d'esquisser les conclusions que l'on peut ou pourra en tirer pour élucider le problème du cancer.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dès 1775, Percival POTT rattachait le cancer à une cause externe précise à propos de cas de cancers des bourses chez des ramoneurs. Cette observation est vérifiée ensuite, surtout en Angleterre. En France, le cancer des ramoneurs est beaucoup moins fréquent.

VOLKMANN, le premier en 1875, cite des cas de cancers professionnels de la peau apparus chez des ouvriers manipulant du goudron de houille. En France, MANOUVRIEZ, en 1876, constate et publie des cas de cancers du goudron dans les mines de Saint-Wast et dans le Nord.

Les cancers ont été étudiés bien plus tard par de nombreux auteurs: Henry SLADDEN, BRIDGE, BANG qui cite même un cas de cancer aigu du goudron.

D'autres cancers professionnels ont été observés chez des ouvriers d'industries paraissant distinctes, mais où l'on traitait la houille et ses dérivés.

SOUSTHAN et WILSON, en Angleterre en 1922 et depuis, BERG, en 1925, TWORT et INY, en 1928, HIRST et KINIG, en 1932, publient des cas de cancers du scrotum chez les tisseurs de coton. Ces cancers seraient dus aux huiles de graissage.

O'DOUNOVAN, en 1921 et 1924, décrit le cancer des ouvriers manipulant de l'anthracène et LOOKSON, en 1924, un cas de cancer chez un ouvrier dans une fabrique de créosote.

Enfin le cancer de la suie pourrait bien être provoqué par le goudron de la suie. BOMMER, en 1922, rappelle que BAUM à Hanovre, a constaté une recrudescence des cas de cancers cutanés chez les ramoneurs quand le charbon remplace le bois comme moyen de chauffage. En Angleterre, pays où on se chauffe au charbon, il y a de nombreux cancers chez les ramoneurs. En France, au contraire, il y en a beaucoup moins.

En conclusion, de cet exposé préliminaire, nous remarquerons, avec le Professeur SANNIÉ, qu'à part les cancers des industries arsénicales « les autres cancers professionnels s'observent chez des ouvriers qui manipulent des produits chimiques dérivés du chauffage et de la carbonisation de matières organiques comme la houille, le pétrole. »

Nous signalons ici, mais nous y reviendrons, les cas de tumeurs constatés après applications de goudron dans un but thérapeutique, car le goudron a été pendant longtemps et couramment employé dans le traitement du psoriasis, de certains eczémas et de certaines plaies trophiques. En 1924, TRUFFI, DEJONG, MEYER et MARTINEAU, en 1927, VEIEL, en ont cités des cas.

Mais les faits d'observation clinique ne rentrent que dans le cadre d'une probabilité. On peut toujours penser que d'autres facteurs que nous ne connaissons

pas, sont intervenus. Les faits cliniques ont donc eu le grand mérite d'aiguiller les hommes de laboratoire vers la recherche expérimentale de l'action de certains produits chimiques sur les tissus.

FISCHER¹ et ses élèves ont montré que lorsqu'on injectait sous la peau de l'oreille chez le lapin du Sudan Scharlach dissous dans l'huile d'olive, on obtenait des végétations de l'épiderme. Mais ces végétations disparaissaient spontanément en deux ou trois mois. A Munich, BORST et ses élèves, WACHER et SCHMINCK produisent les mêmes hyperplasies épithéliales avec de la suie, du jus de tabac, paraffine (non raffinée), acétone, thérébenthine, indol, scatol, toluidine, etc.

CAZIN et BAYON tentèrent les premiers de réaliser sur l'animal au moyen de badigeonnages au goudron des cancers identiques à ceux obtenus cliniquement.

Eux aussi, ainsi que HANAU, BROSCHE, STHAR, ULLMANN et enfin HAGA provoquèrent la formation d'hyperplasies plus ou moins considérables, mais pas de cancers. Les recherches dans ce sens furent abandonnées.

Tous ces expérimentateurs n'avaient pas suffisamment tiré d'enseignements des cas de cancers cutanés observés cliniquement. En effet, tous les hommes atteints de cancer avaient été en contacts répétés et durant un laps de temps de plusieurs mois et même plusieurs années avec la substance incriminée. Or, malgré GREISCHER, qui avait montré que la durée de contact entre les substances irritantes et les tégu-ments était plus importante que la nature du corps

employé, personne n'avait eu l'idée de poursuivre ces expériences suffisamment longtemps.

En 1912, deux savants Japonais, YAMAGIWA et ITCHIKAWA, partisans de la théorie de l'irritation chronique cherchèrent le meilleur moyen de reproduire le cancer chez l'animal par un produit irritant appliqué suffisamment longtemps. Ils tentèrent maintes expériences qui les amenèrent à établir une ligne de conduite bien définie. Ils choisirent comme animal, le lapin, comme produit irritant: le goudron de houille. Ils firent les badigeonnages sur la face interne de l'oreille des lapins et répétèrent ces badigeonnages pendant plusieurs mois. En 1915, ils obtiennent leurs premiers résultats positifs qu'ils publient en 1916-1918. Ils avaient produit des papillomes et cornes cutanées. De plus, chez 12 de leurs 196 animaux ils avaient obtenu des carcinomes dont 3 avec métastases ganglionnaires.

En 1918, TSUTSUI, publie des expériences à peu près identiques, mais faites chez les souris par badigeonnages de la peau du dos. Il obtenait sur 67 animaux qui avaient vécu plus de 100 jours après le premier badigeonnage 35 tumeurs papillomateuses dont 16 étaient des carcinomes, 1 un sarcome avec 2 métastases pulmonaires.

En 1921, FIBIGER et BANG publient leurs expériences faites sur les souris blanches. De plus, ils déterminèrent les différents stades de l'évolution de ces tumeurs. Enfin ITCHIKAWA donne en 1923, un travail d'ensemble sur la question. Dès lors, tous les laboratoires « font » du cancer du goudron. Bornons-nous

à citer quelques noms : ROUSSY, LEROUX et PEYRE, MÉNÉTRIER et ses élèves, MERCIER en France, MAISIN à Louvain, BAUM à New-Yorck, BABÈS à Bucarest, RAPOSO à Lisbonne, MURRAY en Angleterre, DEELMAN à Amsterdam, BLOCH en Suisse, LEITCH en Angleterre, BIERICH, LIPSCHUETZ et TEUTSCHLAENDER en Allemagne, FIBIGER et BANG en Suède, etc., qui pubient les résultats de leurs recherches. Quatre congrès s'occupent tout spécialement de cette question : Le congrès d'Amsterdam en 1922, le congrès de Strasbourg en 1923, celui de Lake-Mohonck en 1926, enfin le congrès de Londres en 1928 dont les résultats décevants firent abandonner les recherches par de nombreux laboratoires.

On précise alors les différents stades d'évolution des tumeurs et en particulier on met au point la question si mal connue des états précancéreux. Ce qui était surtout à retenir, c'est que l'on avait un moyen certain, simple, peu coûteux, de produire des tumeurs à volonté sur l'animal. Mais, on avait fondé beaucoup trop d'espoir sur cette découverte des auteurs japonais. On avait cru pouvoir en déduire l'étiologie et la pathogénie du cancer.

Ce ne sont que des hypothèses. Dans la suite, l'intérêt qui semblait épuisé a repris, et depuis 1930-1931 dans un tout autre sens ; on a cherché dans le goudron, corps complexe, les véritables produits cancérigènes. Les travaux anglais de COOK et de ses confrères, travaux qui, comme nous le verrons plus loin, ont nécessité des moyens et des recherches très importants, ont donné une nouvelle impulsion aux recherches, comme nous le verrons au cours de ce travail.

CHAPITRE II

LE PRODUIT EMPLOYÉ LE GOUDRON DE HOUILLE

Le goudron de houille fut choisi d'une façon empirique par les premiers expérimentateurs après de multiples essais et d'après les constatations chimiques. La carbonisation de la houille est réalisée surtout dans l'industrie pour la fabrication du coke métallurgique et du gaz d'éclairage. Le goudron en est un sous-produit.

Celui qui s'est montré, nous le verrons plus loin, le plus cancérigène, le goudron des usines à gaz, provient de la distillation de houilles grasses à la température de 1.000 à 1.100 degrés. C'est un fluide de couleur brune ou noirâtre, d'odeur particulière, plus ou moins visqueux à la température ordinaire, selon les conditions de formation. Son poids spécifique varie de 1.050 à 1.300. Par la distillation de la houille, à basse température, 500° environ, on obtient un goudron différent, de densité plus faible et qui s'est révélé beaucoup moins cancérigène; nous y reviendrons plus loin.

La composition chimique en est très variable suivant les houilles employées. Le nombre des composés définis que l'on a pu identifier dans le goudron est considérable, 200 environ, et il en renferme certainement plus encore.

Les proportions relatives de ces différents corps varient dans des limites assez fortes.

Différents facteurs modifient et la quantité et la composition des goudrons; ce sont: la nature du charbon mis en œuvre, la température et la pression à laquelle la distillation a lieu, la forme des cornues.

1° *Nature*. — Les charbons les plus fossilisés fournissent plus de carbures aromatiques; les plus jeunes, par exemple le Boghead, donnent naissance principalement à des paraffines et à des phénols. L'anhracite qui est le charbon d'origine la plus ancienne donne peu de goudron.

2° *Température*. — Pour un même charbon, quand la distillation est conduite à faible température (400° à 500°), le goudron obtenu en grande quantité renferme des hydrocarbures de la série grasse (paraffines et oléfines) et des phénols supérieurs: Quand la distillation a lieu à températures élevées (900° à 1.000°) les carbures aromatiques sont en plus grandes quantités dans le goudron, le phénol proprement dit augmente et ses dérivés méthylés diminuent; augmentent aussi, la naphthaline, l'anhracène, l'aniline et ses homologues et le carbone fixe.

3° *Forme des cornues*. — Quand les cornues sont horizontales le gaz passe au voisinage du ciel de la

cornue avant de s'échapper et y subit une pyrogénéation. Ce phénomène ne se produit pas dans les cornues verticales. Aussi le goudron provenant de ces dernières cornues contient moins de naphthaline et de carbone fixe.

4° *Pression*. — Une diminution de pression conduit au même résultats qu'un abaissement de la température de distillation. PICTET et BOUVIER ont montré que le goudron *du vide* obtenu à pression réduite diffère du goudron ordinaire en ce qu'il contient la plupart des constituants de celui-ci, mais sous la forme hydrogénée. Par contre, quand la distillation se fait sous pression, la pyrogénéation des carbures se produit. Aussi le goudron obtenu est riche en produits à points d'ébullition élevés et en carbone libre. D'une façon générale le goudron soumis à une distillation donne des produits de fractionnement qui sont : les phénols, benzols, naphtalène, anthracène, etc., et un résidu solide, le brai dont nous verrons l'importance plus loin.

POUVOIR CANCÉRIGÈNE DES GOUDRONS

Il y a longtemps déjà, on avait constaté que le pouvoir cancérigène des goudrons était très variable. Le cancer du goudron est plus fréquent en Angleterre qu'en France et en France même relativement plus fréquent dans le Nord que dans les autres régions minières. De plus, le brai est la fraction la plus cancérigène des goudrons cancérigènes. Mais certains brais ne le sont pas.

ROOS et CROOPER en 1913, montrent que seul le brai des usines à gaz est cancérigène, que la distillation de la houille réalisée à 300° donne un brai non cancérigène. HOFFMANN, SCHREUS et ZURHELLE, montrent expérimentalement que les goudrons de bois étaient assez peu cancérigènes.

KENNAWAY, en 1924, prouve expérimentalement ce qu'avait déduit cliniquement ROOS et CROOPER. Le goudron obtenu par distillation de la houille à basse température, le goudron de Hauts-Fourneaux ne sont pas du tout cancérigènes. L'huile de schiste, le pétrole très peu. Il admet que le cancer du goudron est provoqué par un produit instable passant entre 250° à 500° dans la distillation. JORDAN, en 1922, ainsi que TEUSCHLAENDER estiment que le brai obtenu après distillation à 400° est le plus actif, en ce sens que le temps des badigeonnages est raccourci de moitié. Autres publications de JORDAN en 1929, de NYROP en 1933 (qui croit que le goudron produit à 850° est le plus actif), qui confirment les constatations précédentes.

En octobre 1922, BLOCH et DREYFUS de Zurich indiquent qu'ils ont obtenu à 400°-440° un dérivé hydrocarburé à qualité cancéreuse dans 100/100 des cas; en traitant par l'acide picrique, il obtient des picrates très cancérigènes. DEELMAN, en 1923, conclut que ce sont des hydrocarbures à point d'ébullition élevé qui sont actifs.

Toutes ces constatations ne sont pas tout à fait concordantes. Une seule conclusion, tous les goudrons de houille sont cancérigènes en proportion variant entre

40 et 95 %. Seul le goudron du vide est dépourvu avec le goudron des fours à coke de tout pouvoir cancérigène.

Il a fallu attendre les travaux de KENNAWAY, DODDS et COOK pour parvenir après des recherches très complexes à déceler un ou plusieurs agents cancérogènes définis. Ce sera l'objet de la deuxième partie de ce travail.

De cet exposé, nous retiendrons pour le moment qu'à chaque expérience pratiquée sur l'animal, nous devons vérifier la nature du goudron employé, et ne pas tirer de conclusions générales d'expériences sans bases bien définies.

CHAPITRE III

LES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE

C'est aussi d'une façon empirique que l'animal de choix pour les expériences réalisées avec le goudron fut déterminé (il n'est pas possible ici de chercher l'aide des vétérinaires, puisque le cancer du goudron n'existe jamais chez les animaux à l'état naturel). La question se posait ainsi : trouver un animal suffisamment gros pour permettre des badigeonnages ou des injections, assez résistant pour supporter l'action toxique du goudron, le temps nécessaire à l'apparition des tumeurs, enfin d'un prix de revient peu élevé, car, pour qu'on puisse tirer des conclusions valables d'une expérience, il faut réaliser cette expérience sur un nombre d'animaux tel qu'on puisse éliminer l'intervention de tout facteur personnel.

YAMAGIWA et ITCHIKAWA choisirent le lapin, TSUTSUI expérimenta sur la souris ainsi que FIBIGER et BANG; d'autres sur le rat mais avec des résultats négatifs, sauf BULLAK et ROHDENBERG, ainsi que RUSSEL. MÉNÉTRIER obtint aussi chez le chat un épithélioma pavimenteux de l'estomac.

De même G. GUILERA, R. ROW, M. CORACHAN auraient obtenu des cancers du goudron avec les rats

blancs, PASZKIEWICZ essaye des badigeonnages et des injections chez le rat blanc. Il n'obtient que des lésions d'intoxication chronique. On a aussi essayé de réaliser le cancer du goudron chez le cobaye, animal d'expérience de tant de laboratoires. Mais le cobaye a pu faire des lésions précancéreuses, mais jamais on n'a obtenu de cancer. D'ailleurs il est assez peu résistant. Systématiquement ITCHIKAWA et BAUM ont expérimenté sur le cobaye et le rat sans formation de tumeur, quoique certains rats aient survécu 3 mois et des cobayes 6 mois. Ils attribuent ce phénomène au défaut de réaction vasculaire suivi d'atrophie de l'épithélium.

CARREL a tenté ses expériences chez la poule, animal d'expérience du sarcome de JEUSSEN. De même, REISS a recherché l'action du goudron sur l'œuf d'oursin; il conclut qu'il y a action directe du goudron sur la cellule et que les lésions obtenues concordent avec celles décrites dans la cellule cancéreuse.

En conclusion, les différents auteurs se sont mis d'accord pour constater que ce sont surtout les lapins qui sont les meilleurs sujets d'expérience. Puis vient la souris qui présente l'avantage d'être peu coûteuse et de reproduction facile, mais a l'inconvénient d'être peu résistante, ce qui parfois peut fausser les statistiques.

INFLUENCE DE LA RACE DE L'ANIMAL

BABÈS et SERBANESCO à Bucarest, en 1928, réalisent avec le même goudron leurs expériences sur deux séries d'animaux: lapins importés, lapins de Rouma-

nie. Ils obtiennent des résultats positifs avec le premier lot, négatifs avec le second. Dans leurs conclusions ils font donc intervenir l'action de race. Ces expériences ont été réalisées sur un trop petit nombre d'animaux et personne n'a obtenu dans la suite de résultats analogues.

INFLUENCE DE L'HÉRÉDITÉ

Les nombreuses recherches de M. SLYE chez la souris lui ont fait admettre l'hypothèse de l'existence du facteur héréditaire. Les souris cancéreuses donneraient lieu à une descendance à terrain particulièrement cancérigène. Presque tous les auteurs sont d'un avis contraire, ITCHIKWA, ROUSSY, n'admettent un facteur héréditaire que dans une proportion de 10 %, c'est-à-dire assez négligeable.

ACTION DE LA COULEUR

YAMAGIWA et ITCHIKAWA avaient observé que les cancers du goudron étaient plus fréquents chez les lapins noirs ou foncés. ROUSSY y voit une des preuves de l'importance du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer du goudron.

M. R. LEROUX, en 1927, montre que les lapins noirs donnent des tumeurs plus précoces, plus nombreuses et plus volumineuses que les lapins blancs. En 1928, BABÈS et SERBANESCO n'ont réalisé leurs expériences que sur quelques animaux. Les résultats qu'ils ont obtenu les incitent à croire que la couleur du pelage est sans action.

En 1931, SUZUCHI publie ses travaux réalisés chez la souris et le lapin, il conclut que la réaction de la peau au goudronnage est plus rapide et la cancérisation plus fréquente chez les souris et lapins blancs.

FUKUDA et FIBIGER confirment par ailleurs et n'emploient pour l'obtention du cancer du goudron que des souris blanches.

En 1933, CIÉCHANOWOKI et SCIESINSKI obtiennent les mêmes résultats chez le lapin.

Enfin, en 1934, N. DOBROWOLSKAU, ZAVADSKAIU et I. OLEH recherchent l'effet produit par le goudronnage de la peau chez des souris génétiquement différentes, les auteurs se basent sur la couleur de la peau. Pour eux la nature des relations entre le pigment et la cancérisation est complexe. Ils ont cependant constaté chez les souris gris sauvage, une cancérisation plus tardive. Ils émettent l'hypothèse d'une protection par le pigment.

Enfin A. TAVARES, en 1934, reprend ces expériences chez le lapin et après plusieurs séries d'expériences parvient aux conclusions suivantes: Les lapins blancs seraient réfractaires, les lapins noirs assez sensibles. Il y a donc une discordance complète entre tous ces résultats: qu'en conclure, sinon que la couleur et le pelage ne jouent certainement qu'un rôle secondaire, si même il en joue un, dans la cancérisation par le goudron.

INFLUENCE DU SEXE DE L'ÂGE

On n'a pas constaté de différence entre les deux sexes. De même l'âge ne semble pas jouer un rôle. Il est aussi facile de cancériser un jeune animal qu'un vieux. En conclusion, il ne semble pas qu'il faille faire intervenir ces facteurs dans la genèse du cancer du goudron.

INFLUENCE DU TISSU

Le goudron appliquée en badigeonnage sur la peau donne un cancer chez le lapin et la souris. Il n'en donne pas chez le rat. MAISIN et PICARD observent que chez cet animal, mais sur d'autres organes et tissus, le goudron donne des néoplasies. Par exemple dans l'estomac, dans la vessie. Donc le rat, très réfractaire au cancer cutané, le semble moins pour certains autres tissus.

Il nous faut citer à part les expériences sur le singe, réalisées par BONE, LODDER et STREEF, à Batavia. Ils obtenaient des cancers par goudron, mais regressant spontanément; ces expériences faites chez un animal se rapprochant de l'homme, pourraient avoir un énorme intérêt; malheureusement, elles sont très coûteuses et semblent nécessiter, par suite de la vie très longue de cet animal, une expérimentation de longue durée.

CHAPITRE IV

LES MÉTHODES

Les différentes méthodes se résument en trois grands groupes: Les badigeonnages, les injections, l'introduction par les orifices naturels.

I. — LES BADIGEONNAGES

Les badigeonnages au goudron se sont révélés comme la méthode de choix pour l'obtention des cancers expérimentaux. Elle fut mise au point par ITCHIKAWA et YAMAGIWA chez le lapin en 1915. Mais ces auteurs eux-mêmes lui ont fait subir des modifications.

Déjà FISCHER et ses élèves, BORST, WACKER, SCHMINKE avaient pratiqué des badigeonnages de l'oreille du lapin, mais avec d'autres substances que le goudron (Sudan III, Scharbach R.).

YAMAGIWA et ITCHIKAWA choisissent eux aussi la face interne de l'oreille du lapin pour lieu d'élection de leurs badigeonnages. L'oreille est, en effet, plus à l'abri des souillures que tout autre partie de l'animal. Le pelage y est moins fourni et l'appréciation des résultats est plus facile.

Ces auteurs pratiquent un badigeonnage trois fois par semaine régulièrement. Avant chaque badigeonnage, les traces de goudron restant de l'application précédente sont enlevés avec soin et l'on badigeonne de nouveau. Le temps d'apparition des premières élévations visibles était de 30 jours environ, celui du cancer, de 150 à 380 jours, très variable par conséquent.

Chez la souris, méthodes à peu près identiques. FIBIGER applique une petite quantité de goudron avec un pinceau sur la peau dorsale de la souris. Il répète ces applications tous les deux ou trois jours. Il obtient ainsi des tumeurs malignes vérifiées histologiquement 6 mois environ après les premiers badigeonnages.

TSUTSUI, puis BANG pratiquant des applications plus vastes avaient obtenu chez une partie des souris en expérience des tumeurs malignes vers le centième jour.

On a cherché à perfectionner ces méthodes et en particulier à raccourcir le temps d'apparition du cancer expérimental, ces recherches portèrent sur deux points: Le terrain et le produit employé.

Nous venons de le voir, des applications de goudron sur de grandes surfaces sont nécessaires. Certains auteurs ont recherché d'autres lieu d'élection pour les applications de goudron. D'après les résultats qu'ils ont obtenus, nous pouvons confirmer que ce sont pour le lapin, la face interne de l'oreille, et pour la souris, le dos qui donnent les meilleurs résultats. CIECHANOWSKI constate qu'avec les badigeonnages du dos

du lapin, on obtient des tumeurs en un temps cinq fois plus long qu'avec le badigeonnage de l'oreille.

Les applications de goudron sur les deux faces de l'oreille n'ont pas accéléré le temps d'apparition des tumeurs. On a cherché à mettre en contact plus intime le goudron et le tissu. Par exemple chez la souris il est nécessaire pendant les huit premiers jours de tondre l'animal au niveau des applications, et surtout le simple badigeonnage au pinceau se révélant insuffisant, certains, dont FIBIGER et BANG, conseillent de frotter la peau légèrement, avec une baguette de verre rodée par exemple, pour obtenir des résultats plus rapides. Il faut veiller cependant à ce que l'on n'ait pas de plaie, l'infection secondaire gênant considérablement l'observation et faussant les résultats. Dans le même but de favoriser le contact du goudron avec le tissu épithélial, MURRAY et WOGLOM recommandent l'épilation de la zone à badigeonner et PASZKIEWICZ, à Varsovie, pratique de petits trous dans la peau, avant les badigeons avec appareil de Banersschmidt. Enfin DEELMAN, d'Amsterdam, a mis au point la *méthode des scarifications*.

Cette méthode, DEELMAN a été amené à l'essayer en constatant que les lésions précancéreuses, se formaient au niveau des cicatrices provoquées par le tondage de la peau ou par le frottement de la paille coupée placée dans la cage.

Il pratique avant chaque badigeonnage 8 à 10 petites scarifications en trainées sur la peau du dos de la souris. En procédant ainsi pendant plusieurs semaines, il aurait obtenu des tumeurs malignes en 2

mois de traitement et même dans 2 cas en 5 semaines. Il explique histologiquement ce fait par le contact intime du goudron avec les cellules épithéliales profondes vivantes. Poursuivant ces expériences chez le rat, il obtient des tumeurs, ce que l'on n'avait obtenu que très rarement jusque là.

Il explique la rareté des cancers de la peau chez cet animal par la présence d'une couche cornée très épaisse. Les scarifications permettraient au goudron de traverser cette couche protectrice.

D'une nouvelle série d'expériences, l'auteur conclut que le nombre des séances de scarifications et leur répétition sont sans action sur l'évolution du cancer.

Plusieurs auteurs dont KREYBERG, RAPOSO, confirmèrent les expériences de DEELMAN. Mais selon PETIT, ces scarifications quoique utiles, ne sont pas nécessaires, en effet, les animaux dès les premiers badigeonnages se grattent ou se frottent et provoquent l'apparition de petites érosions.

ROUSSY, LEROUX et PEYRE reprennent sur les souris les expériences de DEELMAN. Ils n'arrivent pas aux mêmes résultats. Selon eux, il est difficile de dire que des traumatismes divers : piqûres, brûlures, passage de fils sous la peau, scarifications, activent la cancérisation par le goudron. Dans quelques cas par contre, les lésions auraient exercé une action inverse, empêchante. DAELS, DEROM arrivent aux mêmes conclusions.

Dans le même ordre d'idées, BLUMENTHAL, puis BITTMANN, supposant que le sébum de la peau protège contre la pénétration du goudron, dégraissent la

peau, soit par une irrigation continue d'éther, soit par un tampon imbibé d'éther de pétrole.

Ils obtiennent ainsi une pénétration du goudron en profondeur plus facile et plus rapide. Mais ce mécanisme est plus complexe, car l'éther a lui-même une action sur les cellules (action narcotique paralysante et peut être aussi une action irritante).

D'autre part, TWORT constate un retard dans la cancérisation par dégraissage avec l'éther de pétrole.

Dès les premiers travaux sur le cancer du goudron on a envisagé l'action de la fréquence des badigeonnages. ITCHIKAWA et YAMAGIWA estiment que l'augmentation du nombre des badigeonnages était sans effet sur l'accélération de la cancérisation. Malgré l'avis contraire de TWORT qui pratiquait cinq badigeonnages par semaine (mais avec une mortalité assez forte) il semble, comme le pensent DEELMAN, POLETTINI, RAPOSO, etc., qu'une cancérisation rapide ne soit pas facteur de la fréquence des badigeonnages. C'est par une simple modification du *rythme* des badigeonnages qu'ITCHIKAWA et BAUM ont réussi à diminuer chez le lapin, le temps d'apparition des tumeurs malignes. Des expériences dans ce sens réalisées à Paris, leur ont permis d'obtenir des tumeurs malignes en 60 à 80 jours.

Voici cette méthode:

Les auteurs badigeonnent une très large surface de la face interne de l'oreille du lapin (presque toute la surface de cette oreille). A ce moment l'animal semble fortement intoxiqué par ces applications étendues. Aussi, selon cette méthode, pendant cette phase d'in-

toxication générale, voulue et nécessaire, il faudra faire des applications moins fréquentes, d'ailleurs le rythme des badigeonnages n'est pas fixé, celui-ci étant variable et subordonné à la réaction de la peau traitée. Un schéma montrera mieux la façon dont on devra s'inspirer.

Semaines	Jours de badigeonnage	Nombre
1 ^{re} semaine ...	1 ^{er} jour - 3 ^e jour - 6 ^e jour	3 fois
2 ^e semaine ...	2 ^e jour - 6 ^e jour	2 —
3 ^e semaine ...	3 ^e jour - 6 ^e jour	2 —
4 ^e semaine ...	2 ^e jour - 5 ^e jour	2 —
5 ^e semaine ...	4 ^e jour	1 —
6 ^e semaine ...	2 ^e jour - 6 ^e jour	2 —
7 ^e semaine ...	2 ^e jour - 6 ^e jour	2 —
8 ^e semaine ...	4 ^e jour - 6 ^e jour	2 —
9 ^e semaine ...	3 ^e jour - 5 ^e jour	2 —
10 ^e semaine ...	2 ^e jour - 6 ^e jour	2 —

En principe on devra faire une nouvelle application de goudron quand la couche précédente sera sèche. On enlève alors l'ancienne couche avec une pince (s'abstenir d'application d'un solvant comme le xylol qu'employait KOTZAREFF, et qui peut fausser les résultats). A la partie interne de la pellicule du goudron, les squames des cellules épithéliales sont nettement visibles. On applique le jour même une nouvelle couche de goudron frais. Si l'on attendait, le tissu conjonctif en réagissant empêcherait le développement et la prolifération des cellules épithéliales (d'après ITCHIKAWA).

Une fois la tumeur maligne obtenue et visible, il faut abandonner cette façon de procéder et se contenter de faire des applications de goudron au voisinage de la tumeur elle-même, ou même cesser tout badigeonnage.

Un petit incident est possible, l'apparition d'un eczéma aigu avec vésicules; la cessation des badigeonnages pendant deux ou trois jours entraîne une guérison rapide. Pour éviter les fissures cutanées et l'infection secondaires, MÉNÉTRIER, PEYRON et SURMONT préconisent d'enduire les parties badigeonnées avec de la vaseline pour assouplir la peau.

Il semble bien que cette méthode est une méthode de choix pour l'obtention du cancer expérimental du goudron. ROUSSY et ses collaborateurs, BANG, RAPOSO, etc., l'ont adoptée. RAPOSO en particulier, estime que le rythme des badigeonnages doit dépendre de la réaction locale du tissu d'une part et de l'état général de l'autre. Selon tous ces expérimentateurs, cette méthode donne des résultats positifs dans un laps de temps déterminé et que l'on ne pourrait réduire.

Différents auteurs firent aussi intervenir l'autre facteur: Le produit employé: le goudron.

Nous avons déjà vu que tous les goudrons ne sont pas cancérigènes, et nous avons décidé de ne parler que de ceux qui l'étaient, mais il existe des différences de degré. Avec certains goudrons, en effet, on obtient plus de cancers dans un temps plus court. Si, comme nous l'avons vu, les goudrons du vide et ceux obtenus dans les fours à coke, se sont révélés négatifs (pourtant BERENBLUM aurait obtenu des cancers par badi-

geonnages avec goudron de Hauts-fourneaux), les goudrons obtenus par distillation de la houille à 850° seraient les plus actifs.

PETIT, puis FINDLAY, aiguillés dans ce sens par le cas de cancer aigu du goudron cité par BANG, pratiquent les badigeonnages avec du goudron chauffé. Avec une seule application FINDLAY aurait pu obtenir un épithélioma. DEROM à la suite d'une très complète étude sur l'action du goudron chauffé, estime qu'il accélère la cancérisation.

KHOLDIN n'est pas du même avis: action identique à celle du goudron ordinaire. Nous reviendrons plus tard sur ce point particulier. En attendant, nous pouvons dire que l'action de chauffage peut être considérée comme identique à celle que donne le frottement, l'épilation ou une brûlure.

Enfin KOTZAREFF utilisant un goudron de houille qu'il électrolyse par une méthode personnelle, obtiendrait des cancers en 16 et 17 jours. KOTZAREFF était guidé par l'idée suivante: FISCHER avait en 1923, montré que des charges électriques positives devaient être rendues responsables du déséquilibre colloïdal du sérum des cancéreux.

Selon lui « le cancer est en opposition électrique avec le milieu où il se développe ».

KOTZAREFF pense que le passage du courant à travers le goudron donne une dissociation des molécules. L'absorption des substances actives du goudron ainsi fractionné serait facilitée et la cancérisation ainsi accélérée. Mais CARMONA et GRASSELINO constatent que la subdivision du goudron en fines particules, n'a

aucune influence sur la qualité de son pouvoir cancérigène; RIGHI, ANARDI, par le procédé décrit par KOTZAREFF, n'obtiennent pas de résultats semblables. Enfin RAPOSO, recherchant l'action de cette « pseudo électrolyse » sur le goudron, attribue l'action ultra rapide de cette substance à une action de chauffage.

Les goudrons *soumis à l'action des rayons X* provoquent une mort rapide chez les souris, sur lesquelles on en fait l'application (CARMONA).

Enfin d'autres auteurs font intervenir *la dilution* du goudron.

Si HIEGER lui attribue une influence réduite sur la cancérisation, TWORT estime qu'à une certaine *dilution*, le goudron a un effet maximum. WOGLOM et HERLY, s'ils nient toute valeur à cette dilution dans l'action cancérigène, constatent par contre une toxicité moins grande quand le goudron est dilué.

Enfin CIECHANOWSKI et SCIESINSKI indiquent qu'à une dilution trop faible, le goudron ne donne pas de tumeurs, qu'à une dilution trop forte, il est trop violent et provoque de fortes lésions des tissus. Il y aurait effet maximum pour une dilution optima qui resterait à fixer.

Concluons donc. Chaque expérimentateur ou presque, a sa méthode de travail, emploie un goudron différent, aussi est-il difficile d'énumérer ici toutes les variantes.

Nous avons voulu seulement, donner un aperçu des méthodes utilisées, et des facteurs que l'on a fait intervenir pour les améliorer.

Les résultats sont assez contradictoires. Néanmoins, il semble que la déjà vieille méthode de ITCHIKAWA et BAUM (1923) présente le maximum d'avantages: elle ne fait intervenir aucun corps autre que le goudron et elle est assez souple pour s'appliquer dans des conditions diverses, s'adaptant à chaque animal, à sa résistance et à l'état de ces tissus.

2° LES INJECTIONS

Nous ne nous étendrons pas sur les méthodes d'introduction du goudron par injections, les résultats obtenus sont très inconstants; l'on touche plusieurs types de tissus, les résultats ne sont pas d'une lecture facile comme ceux obtenus avec les badigeonnages, et enfin l'on est forcé d'utiliser un grand nombre d'animaux, car il est nécessaire de les sacrifier aux diverses étapes du processus.

Nous allons donc résumer les divers types d'injections qui ont été essayés sans nous étendre sur des méthodes qui varient pour chaque expérimentateur.

Injectons dans la glande mammaire

ITCHIKAWA et YAMAGIWA injectèrent un mélange de goudron et de lanoline dans la glande mammaire, ils obtiennent sur 47 animaux 4 cancroïdes au niveau des canaux lactifères et un sarcome. YAMAGIWA et MURAYAMA reprennent ces expériences sur 188 animaux avec obtention de 12 % de tumeurs (23 cas).

On peut reprocher à ces expériences d'avoir été pratiquées avec un mélange, d'où la difficulté de faire

le partage entre l'action du goudron et celle de la lanoline. SEEDORFF en injectant tous les 21 jours quelques mm. cubes de goudron pur dans la glande mammaire de la souris blanche a pu obtenir dans un seul cas un adénocarcinome, chez le lapin il n'obtient pas de cancer.

Injectations sous-cutanées

Elles furent tentées par maints expérimentateurs. RUSSEL pratique des injections sous-cutanées hebdomadaires de 10 à 15 gouttes de goudron chez les souris et les rats. Il utilise les souris mâles âgées de 3 à 4 mois pour éviter les tumeurs spontanées de la mamelle. Il obtient sur 50 souris au début et 7 souris vivantes au huitième mois un sarcome fusocellulaire infiltré dans les masses musculaires.

Chez le rat, il emploie la même technique et sur 40 rats, 4 seulement vivent encore au bout de 12 mois. Une seule tumeur, un sarcome polymorphe avec métastase pulmonaire.

Dans d'autres expériences, cet auteur aurait obtenu plusieurs sarcomes et un ostéosarcome.

BABÈS, PERACCHIA, MEYENBURG, etc., n'obtinrent que des résultats négatifs dans des expériences analogues. Enfin TWORT avoue lui aussi n'avoir qu'un pourcentage insignifiant de tumeurs.

Nous citerons succinctement: *les injections intrapéritonéales* par MERCIER (obtention de lymphadénomes) et par LOWENTHAL.

Les injections intraveineuses par RAPOSO (émul-

sion de goudron en injection intraveineuse hebdomadaire chez 50 lapins avec résultats négatifs).

Les injections dans les viscères. — Dans le foie, par KAZAMA. Dans le testicule par LACASSAGNE et MONOD. Dans les poumons, par GARSCHIN et FIGALEW (injection unique de 0 cm³ 1 de goudron).

Enfin, il fut pratiqué des injections dans les régions *périgastriques*, *périnéales* et *périhépatiques* par MÉNÉTRIER (12 injections de 1 à 2 gouttes de goudron associées à différentes substances: huile de cade, créosote chez le rat.

Dans les *régions périgastriques* par MERCIER et GOSSELIN (injection hebdomadaire de 0 cm³ 5 de goudron, diluée dans l'huile d'olive).

De même que des *injections dans les ganglions* (LUND) et *intratrachéales* (OBERLING).

Enfin GENKIN et DMITRUCK introduisent du goudron dans l'*appendice*. CLÉMENTE dans la *vésicule biliaire*. BERNARD dans la *moelle osseuse*.

Devant un pourcentage de résultats positifs aussi infime l'on ne put éliminer la possibilité des tumeurs spontanées. Aussi les conclusions pathogéniques que l'on a pu tirer de ces résultats devront être soigneusement vérifiées.

III. — L'INTRODUCTION PAR LES ORIFICES NATURELS

La méthode par ingestion du goudron que YAMAGIWA et ITCHIKAWA avaient essayée au Japon au début de leurs recherches ne leur avait donné aucun résultat. Elle ne put constituer une méthode de recherche expérimentale.

Voie orale

Cependant MAISIN et MASSÉ attribuèrent certains papillomes à une ingestion involontaire du goudron. MERCIER et GOSSELIN constatant à l'autopsie d'un lapin la présence dans l'estomac d'une tumeur infiltrée et dans la cavité gastrique d'une concrétion formée de poils et de goudron établissent une relation de cause à effet entre cette concrétion et la tumeur. De même TEDESCHY, à l'autopsie d'un lapin badigeonné découvre sur l'intestin grêle la présence d'un épithélioma pavimenteux stratifié qu'il attribue à une ingestion accidentelle du goudron. Il semble que les lapins en se léchant auraient absorbé des poils imprégnés de goudron.

Mais ne nous sommes que dans le domaine de l'hypothèse. Voyons maintenant les expériences qui furent réalisées.

Déjà E. HARDE avait obtenu un cancer gastrique chez une souris après ingestion d'un irritant chimique, le chlorure stanneux (en solution à 1/100).

FISCHER étudie systématiquement les lésions provoquées par ingestion de goudron chez la souris blanche. Les lésions gastriques et pulmonaires qu'il obtient ont l'aspect de lésions catarrhales, au début; ensuite il aurait constaté quelques proliférations épithéliales bénignes.

CHABAD mélange du goudron à la nourriture des souris sans obtenir de lésions.

VORONOFF et ALEXANDRESCU font ingérer trois à quatre fois par semaine des mélanges d'huile d'ani-

line, de lanoline, de toluylènediamine et de goudron à dix rats blancs. Ils obtiennent chez un animal des tumeurs multiples.

Enfin KOTZAREFF et MORSIER, BONNE, font des applications de goudron sur les muqueuses buccales.

Voie anale

FISCHER avait aussi recherché l'action du goudron introduit par voie rectale. Il obtient des résultats similaires à ceux obtenus par ingestion. Par contre SCHABAD obtiendrait quelques résultats positifs par cette voie, alors qu'il n'en avait pas obtenu par ingestion. MEYENBURG, BUSCHKE et LANGER obtiennent des lésions locales et à distance par introduction rectale de goudron.

Voie vaginale

Les travaux de CHOLAWA, de CIOLI, de CASABONA, de SPIRITO ne nous donnent pas d'indications en tant que méthodes de travail.

L'introduction de goudron par cette voie provoque parfois des hyperplasies bénignes, mais même au bout de un ou deux ans il n'y avait pas cancérisation. SPIRITO a constaté une hyperplasie des ovaires.

IV. — ASSOCIATION DE PLUSIEURS VOIES D'INTRODUCTION

On a tenté d'associer les méthodes par badigeonnages à celles par ingestion. On mélangeait du goudron à la nourriture des lapins badigeonnés pour

tenter de diminuer le temps d'apparition des tumeurs.

D'autres associent la méthode par badigeonnage à celles par injection. Ainsi MAISIN et MASSE qui appliquent la méthode suivante dans le but de prouver que l'irritation locale n'entre pas seule en jeu dans l'obtention du cancer par badigeonnage.

Pendant quatre mois, ils pratiquent tous les quinze jours une injection d'une quantité minime de goudron sous la peau de la souris; on a soin d'éviter toute souillure de la peau; au bout de quatre mois, on fait trois badigeonnages par semaine au niveau de la nuque pendant deux mois et demi.

CONCLUSIONS

Les méthodes par injection, par introduction par les voies naturelles sont donc à tous points de vue, des méthodes secondaires, qui ne pourront présenter d'intérêt que pour quelques considérations pathogéniques. Une seule méthode pratique, est à recommander pour obtenir du cancer au goudron, c'est la méthode par badigeonnage de la peau. C'est sur les résultats qu'elle donne que nous allons insister maintenant.

CHAPITRE V

LES RÉSULTATS

Ces résultats ont démontré qu'au moyen d'un produit chimique, le goudron, il était possible de provoquer l'apparition, chez un animal, de tumeurs bénignes et malignes, histologiquement semblables aux tumeurs humaines.

Voyons quelles sont ces tumeurs: Ce sont des tumeurs soit bénignes (papillomes et adénomes), soit malignes (épithélioma et sarcomes). La plupart des expérimentateurs ayant utilisé les méthodes par badigeonnages ont obtenu surtout des épithéliomas malpighiens. Il est certain, en effet, que le goudron ou les produits qu'il contient ont une action tout d'abord sur les cellules de l'épithélium pavimenteux stratifié, à tel point même que, comme le font remarquer YAMAGIWA et MURAYAMA, dans la glande mammaire il se produit sous l'action des injections de goudron une anaplasie de l'épithélium des conduits excréteurs qui se transforme en épithélium pavimenteux. Et ensuite seulement a lieu la prolifération néoplasique. On a pu cependant obtenir des adénocarcinomes à la suite d'hyperplasie adénomateuse. Actuellement

il semble plus facile d'obtenir des sarcomes. Alors que chez le lapin et la souris on n'avait pu en obtenir que très peu, il semble que le rat soit moins réfractaire à ce type de tumeur. Nous devons remarquer que le diagnostic en est parfois difficile et sa réalité discutable.

Chez le lapin et la souris, furent assez souvent obtenus des épithélio-sarcomes, sur la pathogénie desquels nous reviendrons.

Nous citerons aussi les lymphadénomes, quoiqu'il soit souvent difficile d'en imputer l'origine au goudron.

Enfin BABÈS aurait obtenu une tumeur cartilagineuse chez un lapin et RUSSEL un ostéosarcome chez le rat.

Comme nous l'avons vu dans l'exposé des méthodes, la durée des badigeonnages nécessaires pour provoquer l'apparition du cancer est très variable. Nous savons, en effet, que le nombre et le rythme de ces badigeonnages sont conditionnés par la résistance de l'animal. Au bout de quelques jours (6 à 30) apparaissent les premières lésions visibles macroscopiquement. Il est toujours nécessaire de poursuivre les badigeonnages après l'apparition de ces hyperplasies bénignes. Il arrive un moment où, bien que histologiquement nous n'ayions qu'une hyperplasie bénigne et que l'on cesse tout badigeonnage, la cancérisation ultérieure a lieu. La détermination du temps minimum limite des badigeonnages, nécessaire à l'apparition de cette sorte de malignité biologique est impossible à déterminer.

En pratique on n'en tient aucunement compte d'ailleurs, et l'on poursuit les badigeonnages jusqu'aux stades de cancer approché et de cancer au début; ce qui diminue d'ailleurs le temps d'apparition. D'autre part, les cancers développés après une période minima de badigeonnages, ont tendance à la guérison spontanée. Donc des formations histologiques bénignes peuvent être biologiquement malignes: leur malignité ne se déclarant que plus tard après un « temps de latence » temps qui s'écoule depuis le moment où les badigeonnages ont rendu les cellules biologiquement malignes, jusqu'au moment où commence la croissance envahissante (histologiquement décelable) ce « temps de latence » est d'une durée variable: il peut aller de cinq à six jours, à plusieurs mois ou années. Cette durée dépend de plusieurs facteurs: 1° *De la continuation des badigeonnages*; 2° *du goudron employé*. Il existerait un certain parallélisme entre ce temps de latence et le degré d'intensité cancérigène des goudrons.

3° *De l'animal d'expérience*. — Ce temps est plus long chez le rat que chez la souris, chez la souris que chez le lapin.

4° *Des méthodes d'application du goudron*. — Un simple perfectionnement des méthodes diminue le temps de latence.

5° Enfin tous les facteurs stimulant les divisions et provoquant un affaiblissement de la résistance, diminuent la durée de ce « temps de latence ».

Certaines tumeurs apparaissent plus rapidement que les autres. Nous verrons plus loin les facteurs qui

peuvent conditionner ce fait. Les cancers les plus précoces furent obtenus au bout de 16 à 19 jours de badigeonnages (BABÈS-KOTZAREFF). BABÈS aurait même obtenu une tumeur histologiquement maligne au treizième jour des badigeonnages. Par contre, d'autres tumeurs n'apparaissent que très tardivement et là il n'existe pas de limite extrême. ZENKER cite un cas où 2 ans après cessation des badigeonnages, un épithélioma apparut sur l'oreille badigeonnée.

Enfin il est possible de constater la régression et la guérison spontanée de ces tumeurs du goudron. Mais alors que BABÈS constate surtout la régression des tumeurs précoces apparues vers le dix-neuvième jour et qui disparaissent vers le quarante-deuxième ou quarante-quatrième jour avec guérison clinique et histologique (*restitutio ad integrum*), LEROUX observe plus souvent la guérison des cancers du goudron apparus tardivement.

DELBET avait constaté la guérison spontanée d'un épithélioma, mais sans qu'il y ait eu de nouveaux badigeonnages : un cancer du même type apparut sur l'oreille opposée dix mois après. Il n'y avait donc que pseudo-guérison.

CRAMER constate que l'ablation d'une tumeur épithéliale est suivie de l'apparition au niveau de la zone badigeonnée d'une nouvelle tumeur maligne. Celle-ci de nouveau prélevée, une troisième tumeur peut apparaître.

Nous reviendrons par ailleurs sur les conclusions que nous pouvons tirer de ces constatations.

PREMIÈRE PARTIE
ACTION DU GOUDRON SUR L'ÉPIDERME

TWORT (C.-C.) et TWORT (J.-M.) avaient présenté une classification histologique des types de tumeurs obtenues par goudronnage de la peau des souris. Ils basaient leur classification sur 4.000 tumeurs expérimentales. Cette classification a le gros inconvénient d'utiliser une terminologie spéciale et d'être assez confuse, nous n'en ferons pas état.

D'ailleurs là ne semble pas être l'intérêt. Comme le dit MÉNÉTRIER « un des points les plus intéressants de l'étude du cancer expérimental produit par l'action du goudron est de permettre de suivre dans une évolution continue les étapes successives qui marquent les transformations du revêtement épithélial cutané primitivement sain en un cancer pleinement développé ». Si, en effet, nous connaissions assez bien les différents types histologiques des tumeurs malignes, l'étude histologique des périodes pré-tumorales ou « états pré-cancéreux » était à peu près inexistantes. Il nous est possible maintenant de suivre sur un même animal (en particulier chez le lapin où les biopsies sont faciles) toutes les étapes entre la peau saine, les lésions d'irritation, les hyperplasies bénignes et enfin le cancer.

Nous allons donc étudier les lésions de la peau provoquées par les badigeonnages au goudron et leur histogénèse. Nous avons puisé notre documentation dans les travaux de MÉNÉTRIER, PEYRON et SURMONT, de YAMAGIWA et ITCHIKAWA et BAUM.

Les étapes du processus peuvent se résumer en cinq périodes :

1° *Hyperplasie et hyperthrophies diffuses*
(Dermite du goudron)

Le tissu traité au goudron perd dès les premiers badigeonnages ses caractères et ses formations de différenciation fonctionnelles. Macroscopiquement on constate la chute des poils et l'atrophie des glandes sébacées. En 8 à 15 jours- cette transformation est complète, la peau est sèche, sans poils.

Microscopiquement, on constate un épaississement du revêtement épidermique qui peut arriver jusqu'à devenir cinq à dix fois plus épais que normalement. Partant de la basale on y voit de nombreuses mitoses typiques. Au niveau de la couche du corps muqueux de Malpighi, plus épaisse que normalement, la dysplasie et les filaments des cellules sont plus marqués. De même augmentation de la couche granuleuse et enfin hyperkératose de la couche cornée.

De plus, on observe les formations de bourgeons inter-papillaires de plus en plus gros. Chaque bourgeon donnant à son tour de nouvelles proliférations avec production de toutes les cellules du corps muqueux de Malpighi.

Au niveau des follicules pileux, on constate une hyperplasie et une hypertrophie encore plus marquées que dans la couche du corps muqueux de Malpighi.

Au niveau de l'épithélium de la glande sébacée, on observe parfois une métaplasie des cellules malpighiennes ou au contraire comme normalement ces

cellules conservent leur fonction et leur caractère. Le pigment mécanique diminuerait dans les cellules épithéliales de la basale et augmenterait dans les cellules chromatophores de cette même couche.

Cette période de durée variable va jusqu'à la cinquième ou deuxième semaine.

II. Période. — *Hyperplasie limitée*

Microscopiquement on remarque de petites plaques blanches ou grisâtres légèrement surélevées.

a) Au niveau de l'épithélium malpighien, les cellules commencent leur hyperkératose et leur hyperplasie. D'après MÉNÉTRIER chez la souris, le revêtement épithélial de la surface badigeonnée reste uniforme. Tous les organes de différenciation: follicules-pileux et glandes sébacées ont disparu. Cependant la différenciation fonctionnelle (présence des chromatophores) persiste, le revêtement épithélial d'abord absolument plat, s'épaissit, puis se forment des végétations papilliformes. MÉNÉTRIER note la présence simultanée de formes ramifiées volumineuses à pédicules plus ou moins fins et d'autre part de « boules pigmentaires volumineuses, irrégulières, confluentes ».

MÉNÉTRIER appelle cette forme *papillome au début*. L'hyperplasie limitée peut se faire et se fait le plus habituellement au niveau du follicule pileux. Nous avons alors ce qu'ITCHIKAWA appelle *folliculo-épithéliome bénin de type sessile et de type pédiculé*.

Ce stade que ICHIKAWA et YAMAGIWA constataient très souvent au Japon au cours de leurs recherches,

ITCHIKAWA dans une nouvelle série d'expériences le retrouve rarement, cette période est donc franchie rapidement.

Histologiquement, on voit tout autour du follicule partir des prolongements plus ou moins fragmentés ayant la forme de bourgeons. Au centre de ces bourgeons épithéliaux l'évolution cornée se poursuit et s'accroît. La couche basale des follicules grossit, s'étend de plus en plus dans toutes les directions, mais la basale reste toujours bien visible et séparée du conjonctif sous-jacent.

c) *Adéno-épithéliome sébacé bénin* (synonyme adénome sébacé). — Dans certains cas les cellules des glandes sébacées, comme nous l'avons vu plus haut, présentent de la métaplasie, se développent et prolifèrent.

La basale est nettement marquée avec des cellules cubiques, de nombreuses mitoses normales. Les cellules du corps muqueux ressemblent plus aux cellules des glandes sébacées.

(Protoplasme épais et granuleux, kératinisation peu marquée).

MÉNÉTRIER réunit les phases B et C en une seule qu'il appelle le *Folliculome pilosébacé*.

Nous pourrions appeler les formes A et B, papillomes au cours de ce travail.

III. Période. — Le cancer au début

L'altération cancéreuse des cellules épithéliales hyperplasiques se produit au bout d'un temps variable.

ITCHIKAWA comme nous l'avons vu obtient ses premières lésions histologiques malignes au bout de 35 jours parfois et en moyenne au bout de 40 à 80 jours. Ce sont les temps les plus réduits semble-t-il. La transformation maligne se fait suivant trois modes distincts :

- 1° Le cancer succède à un papillome.
- 2° Le cancer succède à un folliculo-épithéliome.
- 3° Le cancer succède à un adéno-épithéliome.

Les stades premier et deuxième évoluent de la même façon vers la formation d'un épithéliome ou carcinome malpighien.

Microscopiquement on ne peut savoir si la petite masse bourgeonnante qui grossit lentement a pris le caractère malin.

A) *L'épithélioma malpighien* ou folliculo-épithéliome malin. Histologiquement on constate dans une première phase une dissociation des cellules épithéliales de la couche basale et du corps muqueux du follicule pileux, plus marquée. Les cellules s'émancipent, prennent la forme stellaire et fusocellulaire en formant un réseau. Les mitoses typiques sont nombreuses. Une parakératose légère est à signaler. Les cellules commencent à entrer dans les espaces et capillaires lymphatiques et dans les cordons pour ébaucher la formation de globes cornés.

Dans une deuxième phase se produit le développement du cancer, la parakératose des cellules épithéliales, l'émancipation et la dissociation de ces mêmes cellules. Les mitoses de plus en plus nombreuses sont

parfois atypiques, les cellules granuleuses du corps muqueux de malpighi situées dans les globes cornés perdent leurs granulations, les cellules qui ont donc pris le caractère néoplasique envahissent déjà le conjonctif sous-jacent. La basale cesse, en effet, d'être distincte en certains points, et l'assise génératrice envoie des prolongements dissociés à mesure de leur pénétration.

B) *L'épithéliome sébacé ou adéno-épithéliome sébacé malin.* — On constate dans cette forme une évolution de la forme bénigne. Il y a formation de nouveaux cordons qui pénètrent dans les espaces et capillaires sanguins, les mitoses augmentent, il y a surtout une dyskératose. Dans une phase ultérieure au cours du développement du cancer, on constate une accentuation de ces signes avec surtout l'augmentation de la pénétration des cordons néoplasiques et rupture de la basale.

ITCHIKAWA estime qu'au cours de cette phase une petite portion du folliculo-épithéliome prendrait le caractère malin, par contre MÉNÉTRIER croit que la cancérisation se fait en plusieurs points à la fois.

IV. Phase. — Le cancer confirmé

Macroscopiquement une seule masse, en général, augmente, les autres régressent et disparaissent. Cette masse saigne et s'ulcère très vite, elle a un aspect granuleux. Le centre est creux, à bords indurés, son volume est variable.

Microscopiquement on distingue trois grands types selon ITCHIKAWA.

1° *Type A.* — Carcinome achevé du type malpighien ou folliculo épithéliome malin ou épithélioma spino-cellulaire.

2° *Type B.* — Carcinome achevé du type sébacé ou adéno-épithéliome sébacé malin.

3° *Type C.* — Carcinome achevé du type intermédiaire des types A et B. MÉNÉTRIÉR qui ne considère que ce type l'appelle folliculome pilo-sébacé malin.

A ce stade du carcinome achevé, nous retrouvons les caractères décrits dans les périodes précédentes, plus accentuées. En partant de la périphérie, nous trouvons une ulcération superficielle avec des produits de sphacèle. Au-dessous infiltration, superficielle de lymphocytes et surtout de polynucléaires altérés (dus à l'infection secondaire).

En dessous enfin, les boyaux néoplasiques dont les cellules sont émancipées et dissociées, avec parakératose accentuée; les mitoses très nombreuses sont très souvent atypiques. Les granulations des cellules de la couche granuleuse dans les globes cornés ont presque disparu.

La pénétration de ces cellules néoplasiques dans les espaces lymphatiques et les capillaires sanguins est plus intense. Ces cellules pénètrent même en fins boyaux par les étroits orifices cartilagineux en se laminant et apparaissent sur la face externe du cartilage de l'oreille. Là ces fins boyaux confluent à nou-

veau, se regroupent et se développent à l'abri de l'action irritante de nouveaux badigeonnages, mais reliés cependant à la zone irritée par des vaisseaux.

Tout ceci nous permet de constater d'autre part pourquoi l'oreille du lapin se prête mieux que la peau de la souris à la cancérisation. Cela tient à la conformation anatomique de l'oreille, à la présence d'un cartilage pourvu de solutions de continuité et enfin à la présence d'un système circulatoire local bien développé. Chez la souris, la prolifération cancéreuse qui part le plus souvent du sommet des papilles envahit rapidement le derme, puis les muscles pauciers en dissociant les gaines musculaires. Les épithéliomas se montrent donc très envahissants.

Voyons maintenant les caractères particuliers à chaque type :

1° *Type A.* — La dissociation et l'émancipation des cellules néoplasiques est très marquée. Les cordons sont irréguliers, les globes cornés sont bien kératinisés et la formation des réseaux est plus nette que dans les autres types.

2° *Type B.* — Les caractères de dissociation et d'émancipation, la différenciation des filaments des cellules du corps muqueux sont peu marqués. Les cordons sont arrondis avec kératinisation des globes cornés incomplète ou absente.

3° *Type C.* — Les cordons néoplasiques sont arrondis comme dans le type précédent, mais la métaplasie des cellules des glandes sébacées en gaine épithéliale

externe est plus complète que dans le type précédent. Et dans quelques cellules se retrouvent les caractères des cellules des glandes sébacées.

La kératinisation des globes cornés, qui sont assez rares, est encore incomplète.

V. Période

Les badigeonnages au goudron ont cessé (au 106^e jour pour ITCHIKAWA). Comment vont évoluer les tumeurs que nous avons obtenues? Cette évolution est assez complexe, Nous pourrions distinguer trois grandes sortes d'évolution.

1^o Tumeurs qui conservent les mêmes caractères malins ou qui présentent un accroissement de la malignité.

2^o Tumeurs qui prennent le type corné cutanée.

3^o Tumeurs dont les caractères malins ont disparu et sont remplacés par un tissu fibro-conjonctif.

ITCHIKAWA décrit un quatrième type: Tumeurs qui regressent, mais conservent des caractères plus ou moins malins. Nous considérons ce type comme une phase intermédiaire entre les premier et deuxième type.

Premier type. — *Macroscopiquement* les tumeurs présentent une surface ulcérée sanieuse, granuleuse.

Microscopiquement les cellules cancéreuses conservent leurs caractères de carcinome achevé.

Les réactions du tissu conjonctif sous-jacent sont peu marquées.

Deuxième type. — Cette transformation en corne cutanée se fait toujours dans la partie de la tumeur où la réaction fibro-conjonctive est forte et où la réaction vasculaire faible. Les bourgeons épithéliames sont limités et arrondis.

La figure cancéreuse diminue de plus en plus et prend la figure de folliculo épithéliome bénin ou papillome.

Les papillomes deviennent des cornes cutanées.

Troisième type. — Parfois on observe une régression du folliculo-épithéliome, de nouveaux follicules pileux se forment tendant vers le follicule normal (guérison complète). Si la réaction fibro-conjonctive est très intense, la restitution ad integrum ne peut se faire, on obtient une chéloïde et l'évolution vers le follicule normal est irrégulière et incomplète (guérison incomplète).

Enfin l'évolution peut se faire dans une troisième forme: Le kyste, kystes d'origine malpighienne, kystes des glandes sébacées, kystes mixtes présentant des métaplasies incomplètes d'origine sébacée et malpighienne.

Ces kystes eux-mêmes évoluent et augmentent par suite d'une part, de l'accumulation des squames kératinisées, d'autre part par la dégénérescence graisseuse des glandes sébacées.

Parfois ces kystes s'ouvrent et disparaissent petit à petit. Il semble donc que la guérison spontanée des tumeurs du goudron soit due en grande partie à l'intensité de la réaction fibro-conjonctive.

La question des métastases

Au cours des quatrième et cinquième phases peuvent apparaître des métastases ganglionnaires et viscérales. Le pourcentage de ces métastases est très variable. Dans leurs premiers travaux réalisés au Japon, YAMAGIWA et ITCHIKAWA n'obtiennent qu'un nombre très réduit de métastases (1,8 %). Depuis, les différents auteurs obtiennent des pourcentages variant de 30 à 72 %.

Les ganglions lymphatiques et les poumons sont les sièges les plus fréquents des métastases, des épithéliomas expérimentaux. Des métastases dans la thyroïde et dans le rein ont été constatées, mais jamais dans d'autres organes.

La question des greffes

Certains auteurs exigent la confirmation de la malignité d'une tumeur par l'obtention de greffes en série positives. Or, la greffe positive d'une tumeur de nature histologique douteuse, n'est pas une preuve de malignité. Des papillomes qui regressent et ne donnent pas de cancer peuvent donner des auto-greffes positives. D'autre part, ROUSSY, LEROUX et PEYRE ont montré que la prise des greffes était exceptionnelle chez la souris. Dans une autre série d'expériences, ils ont remarqué cependant un certain pourcentage positif par greffes sur la souris badigeonnée ou isogreffes.

Nous ne voulons pas terminer cette première partie de ce chapitre, sans parler de l'intéressante étude de

DEELMAN sur l'histogénèse du cancer du goudron. Les conclusions, identiques à celles de MÉNÉTRIER et ses collaborateurs et d'ITCHIKAWA, les complètent sur certains points.

Macroscopiquement les badigeonnages pratiquées trois fois par semaine pendant trois mois, aboutissent au bout de 10 à 11 semaines à deux types de cancérisation: L'un au niveau d'un papillome, l'autre au niveau d'une ulcérisation.

Microscopiquement des coupes réalisées en série, permettent à l'auteur de classer les lésions obtenues en trois groupes:

I. Les altérations du type hyperplasique ou hypertrophique sans croissance en profondeur.

Il constate à ce stade que les cellules sont plus grosses et par endroits avec mitoses plus nombreuses.

II. Les altérations du type franchement néoplasique avec prolifération irrégulière en profondeur.

Il constate alors une cancérisation des cellules de la couche basale en un des points des foyers du type I.

III. Enfin les cas intermédiaires: Les plus intéressants sur lesquels l'auteur insiste beaucoup.

L'auteur remarque que ces cas présentent les caractères généraux du premier groupe et les caractères cytologiques du deuxième. On y voit apparaître les modifications marquant « l'approche du cancer ».

L'auteur constate que les cellules de la couche basale sont irrégulières avec dispersion de petits groupes dans le tissu conjonctif sous-jacent. Toutes les cellules sont volumineuses, sont colorées irrégulière-

ment. La maturation et la kératinisation de ces cellules est très rapide.

C'est cette phase que l'auteur appelle, phase intermédiaire ou précancer.

En somme les phases I, II et III de cette classification correspondent aux phases II, IV, III de la classification que nous proposons. Les phases I et V qui ne sont plus uniquement des phases locales n'intéressent pas DEELMAN. L'auteur fait enfin deux autres constatations personnelles et pleines d'intérêt: 1° Il existe une multiplicité de nodules pluricellulaires subissant souvent très près l'un de l'autre, l'évolution décrite plus haut; 2° L'auteur caractérise la cancérisation cellulaire par « *l'accélération, la précocité et l'irrégularité de la kératinisation* » que l'on peut même parfois voir se produire dans des cellules en pleine mitose.

MERTENS distingue trois phases lui aussi: 1° phase préparatoire avec des lésions légères pouvant disparaître complètement; 2° phase de croissance entretenue par les badigeonnages. Les proliférations peuvent alors disparaître si ces badigeonnages sont interrompus. Il n'est pas nécessaire dans cette phase de goudronner la partie lésée elle-même; 3° Phase de croissance indépendante, qu'il y ait goudronnage ou non.

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DU GOUDRON SUR LE DERME

C'est la répercussion du goudronnage de la peau sur le derme que nous allons étudier. On connaît le rôle important du derme dans la vie normale des tissus épithéliaux, dans les inflammations aiguës et chroniques. Aussi pouvait-on supposer que ce tissu était un des facteurs de la cancérisations. Nous allons donc rechercher les modifications qu'entraînent les badigeonnages au goudron dans le tissu conjonctif de voisinage.

II. — *Les réactions du derme sous l'influence des badigeonnages*

Nous distinguerons la réaction des trois éléments du derme :

- A) Les éléments vasculaires.
- B) Le tissu conjonctif fibroblastique.
- C) Les cellules migratrices.

A) *La réaction des éléments vasculaires.* — Dès le premier badigeonnage, on constate une dilatation remarquable des capillaires et des vaisseaux sanguins dans l'hypoderme, surtout au voisinage de la couche basale de l'épiderme. En même temps se produit une hypertrophie des cellules endothéliales et la formation des capillaires sanguins.

Cette néoformation augmente au cours des trois semaines suivantes, alors que la dilatation des capillaires diminue. Les fibres élastiques persistent encore

autour de la basale; par endroits, ils sont en dégénérescence.

Au cours de la deuxième période (hyperplasie limitée), la réaction vasculaire s'accroît, elle entoure les cordons néoplasiques.

Les fibres élastiques entourent les gros capillaires et les vaisseaux sanguins.

Au cours de la troisième période (épithélioma au début) cette réaction augmente encore. Les espaces et les capillaires lymphatiques sont très nombreux et dilatés.

Le tissu lympho-conjonctif est œdémateux, on trouve déjà une infiltration des cellules néoplasiques qui pénètrent dans les capillaires sanguins en les oblitérant. Enfin, au cours de la quatrième période (épithélioma achevé) les espaces et capillaires sanguins et lymphatiques sont très nombreux. Ils sont contractés, sauf à la partie superficielle où ils se dilatent; le tissu est plus ou moins infiltré.

B) *Le tissu conjonctif fibroblastique.* — Au début, selon LEROUX, les fibres collagènes du derme se raréfient et sont remplacées par une substance amorphe basophile ou métachromatique, puis autour des capillaires sanguins et lymphatiques existants se forment des fibroblastes.

L'intensité de leur formation est parallèle à l'augmentation des capillaires, au bout de deux ou trois semaines, les fibroblastes néoformés remplacent les fibres collagènes préexistantes, tout au moins au voisinage de la basale.

Cette réaction fibroblastique augmente au cours de la deuxième période, régresse au cours de la troisième période et ces fibroblastes prennent la forme fusocellulaire au cours du carcinome achevé. Les fibres collagènes ne sont pas bien différenciées. Il n'existe pas de fibres élastiques néoformées dans les tumeurs.

C) *Les cellules migratrices.* — Elles n'existent qu'en petit nombre: ce sont des cellules pseudo-éosinophiles, des lymphocytes, des plasmocytes et quelques mastocytes (ITCHIKAWA) qui se trouveraient autour des capillaires et dans le tissu conjonctif. Ces cellules sont donc assez rares et leur nombre et leurs caractères ne varient pas au cours des diverses périodes. Elles sont pour la plupart pseudo-éosinophiles. Leur nombre augmente dans de fortes proportions, quand la tumeur est ulcérée.

Telles sont les conclusions des nombreuses recherches de ITCHIKAWA et BAUM.

MÉNÉTRIER, ROUSSY, BORREL ont indiqué un fait constant: la présence de mastzellen (ou mastocytes) dans la peau des souris dès les premières applications du goudron.

ROCA DE VINYALS trouve 5 types de mastzellen.

Au début des badigeonnages, il constate une augmentation des mastocytes avec prédominance des formes jeunes. Les mastocytes plus nombreux dans le derme profond envahissent ensuite le derme superficiel au deuxième mois de traitement, ces mastocytes s'unissent en petits granulomes où dominent les formes plus différenciées.

Après la fin des badigeonnages, grosse quantité de mastocytes et en particulier des formes jeunes et d'histiocytes. Cet auteur remarque que, au point d'apparition de la tumeur, les mastocytes ont disparu dans le stroma. Il semble donc que l'apparition des mastzellen est la conséquence de la dermite produite par le goudron et non pas une stroma réaction.

Il nous faut citer les travaux de ROUSSY, LEROUX et PEYRE qui constatent la réaction du stroma conjonctif apparaissant d'une façon constante et suivant parallèlement l'évolution des cellules tumorales. La régression des éléments tumoraux coïncide avec l'épaississement scléreux progressif du stroma. Ou au contraire, quand il s'agit d'une tumeur en activité proliférative, on ne constate pas dans le stroma de réaction scléreuse.

Dans un cas ils observent le phénomène suivant : La tumeur restée longtemps bénigne est limitée en profondeur par une barrière scléreuse. Celle-ci est ensuite, alors que les cellules néoplasiques reprennent leur activité proliférative, dissociée en bandes conjonctives plus lâches.

ITCHIKAWA avait constaté aussi ce parallélisme au cours de l'évolution des tumeurs, après cessation des badigeonnages. On ne peut cependant dire si les modifications du stroma conjonctif précèdent la formation de la tumeur ou inversement. BIERICH estime que les modifications du tissu conjonctif au cours de la formation du cancer, dépendent de l'influence des cellules cancéreuses. D'autres auteurs dont PASZKIEWICZ estiment que les lésions de ce tissu sont secon-

daires et qu'elles ne sont pas provoquées par l'action du chimisme cellulaire cancéreux, mais par le goudron lui-même pénétrant à travers l'épithélium et agissant directement sur lui. Nous pouvons donc conclure que le tissu conjonctif de voisinage joue un grand rôle, non pas dans la formation des tumeurs, mais dans leur évolution.

TROISIÈME PARTIE

ACTION DU GOUDRON SUR LES NERFS

Les premiers travaux sur les relations entre le développement d'une tumeur et le système nerveux périphérique furent exécutés sur les cancers greffés par ADLER et SITTENFIELD, par FUJINAWA et FUJINAMI. ITCHIKAWA, BAUM et UVATOKO ont repris cette étude chez le lapin et la souris cancérisés par badigeonnage au goudron. Ils recherchent la présence et les altérations possibles des nerfs périphériques et de leurs terminaisons au cours des divers stades de la prolifération néoplasique. Ils eurent à faire face à de grosses difficultés techniques. Ils choisirent trois méthodes de fixation et coloration : 1° la méthode au bleu de méthylène d'Erlich ; 2° celle de Schiler d'après Gad ; 3° celle de Bielschowsky.

Voyons les résultats :

A) *Au stade d'hyperplasie*

Pas de dégénérescence des grosses fibres nerveuses. Dans le tissu conjonctif sous-cutané, dans les parois des vaisseaux de néoformation, présence de fines fibres nerveuses qui augmentent au cours du développement de la tumeur. Dans la couche épithéliale, prolifération de fines fibres nerveuses; les terminaisons aboutissent comme normalement dans la basale, mais aussi aux cellules granuleuses et même aux cellules cornées.

B) *Au stade de carcinome au début*

Prolifération des nerfs à l'intérieur et autour des boyaux néoplasiques. Certaines fibres sont irrégulières et en spirales.

C) *Au stade carcinome approché et carcinome achevé*

Dans les courbes malpighiennes et kératinisées présence de fibres nerveuses et de leurs terminaisons au niveau des boyaux cancéreux. Ces fibres prennent des aspects divers: elles sont fines ou épaisses, ramifiées, anastomosées. Elles sont très nombreuses dans les grandes travées. Dans le stroma, les fibres n'ont plus leur disposition normale par suite de l'infiltration des boyaux épithéliaux.

De plus existe une dégénérescence des nerfs, surtout aux points où les cellules cancéreuses pénètrent dans les faisceaux nerveux.

De ces constatations ITCHIKAWA et ses collaborateurs tirent les conclusions suivantes :

1° Les capillaires sanguins et lymphatiques néoformés dans le stroma du carcinome renferment de fines fibres nerveuses nouvellement formées.

2° Les nerfs périphériques se développent en certains points de la tumeur, puis se désordonnent par suite du développement et de la pénétration des travées cancéreuses. Mais il n'existe pas de dégénération appréciables de ces fibres nerveuses, sauf quand les éléments cancéreux envahissent les nerfs. Cependant dans le stroma il y a une plus ou moins grande augmentation des fibres nerveuses.

3° Au cours du développement des cellules épithéliales les fibres nerveuses qui existent dans la couche basale prolifèrent et s'allongent jusqu'aux cellules granuleuses. Parfois elles sont incluses dans la partie centrale kératinisée des travées néoplasiques. Ce fait est net dans les stades de carcinome approché et de carcinome achevé.

4° Les petits cordons néoplasiques sont entourés par les fibres nerveuses des capillaires lymphatiques et sanguins; au cours du développement de ces cordons, les fibres prolifèrent et y pénètrent.

A la suite de ces recherches publiées en 1924, de longues controverses eurent lieu. Certains auteurs dont BERGER, DE QUÉBEC, DELBET, etc., discutèrent la spécificité sur le système nerveux de la coloration employée.

Malgré les perfectionnements apportés à la méthode de Bielschowsky un doute subsiste. Or, la ques-

tion est très importante en raison des conclusions pathogéniques que l'on peut tirer de la présence de ces nerfs dans les tumeurs, comme nous le verrons plus loin.

ITCHIKAWA, YOSHIKAWA et TAKATA confirment dans une nouvelle série d'expériences pratiquées avec coupes en série, les premières conclusions de ITCHIKAWA, c'est-à-dire que les fibres nerveuses prolifèrent au cours du développement du cancer, à l'exception des fibres sensitives. Ils sont en contradiction avec NAKAMOTO qui constate une dégénérescence des fibres nerveuses périphériques au niveau des badigeonnages dès le début (phase de la dermite au goudron). Cette dégénérescence augmente au stade d'hyperplasie. Il y a alors fragmentation et disparition partielle de ces fibres nerveuses.

MARULLAZ confirme les constatations de NAKAMOTO. Il observe une dégénérescence des nerfs à myéline, l'attribue à une action toxique locale du goudron. Au bout de 70 à 80 jours, il observe une prolifération des fibres nerveuses. BEGG constate, au stade du cancer achevé, un envahissement des nerfs dans 20 % des cas environ. Il y a pénétration des cellules cancéreuses dans les gaines nerveuses et dissémination locale de ces cellules. Cette diminution augmente quand la tumeur est composée de cellules polymorphes plus mobiles que les cellules épineuses. La rapidité d'extension d'une tumeur le long d'une fibre nerveuse est variable. Mais pour BEGG, cette invasion par les cellules des fibres nerveuses est une preuve de malignité de la tumeur. JULIUS estime que les badigeonnages au

goudron provoquent une « effervescence nerveuse excessive ». Ces travaux ne sont pas des travaux d'ensemble.

LAZZARINI a repris la question avec méthode. Il emploie la technique de RAMON Y CAJAL pour la mise en évidence des nerfs dans les tissus. Il observe les nerfs à tous les stades du développement du néoplasme.

Au stade hypertrophie

Les nerfs du derme sont plus nombreux et plus gros, ils envoient des ramifications vers la périphérie où l'on trouve des plaques et des nodules avec de fines arborisations nerveuses.

Au stade hyperplasie

Les fibres nerveuses sont très nombreuses à la base des verrues et pénètrent dans l'axe de la verrue.

Au stade de transformation en cancer

Dans un cas de cancer à croissance lente, les fibres nerveuses sont très rares. Dans les cancers à croissance plus rapide les fibres nerveuses sont plus nombreuses.

On voit souvent dans les deux cas, des fibres nerveuses venues du tissu conjonctif s'arrêter net à proximité du tissu cancéreux; à ce niveau les nerfs présentent des phénomènes de dégénérescence Wallérienne. Les nerfs observés à l'intérieur des cancers ne semblent donc pas dus à la croissance ou à la régénérescence nerveuse. Ce seraient des nerfs de la peau

saine englobés dans le tissu cancéreux. Ainsi peut s'expliquer leur destruction partielle. STAJANO et ESTABLE de Montevideo ont publié de remarquables travaux sur l'action des irritations chroniques sur les centres nerveux et en particulier sur les altérations nerveuses consécutives à la cancérisation. Ils n'ont jamais pu mettre en évidence aucune néoformation nerveuse dans l'intimité des tumeurs. Ils ont recherché les « altérations nerveuses du métamère correspondant à la région expérimentalement cancérisée » par badigeonnage au goudron.

Comme les auteurs précédents, ils observent une névrite périphérique du réseau traumatisé qui se montre aux diverses phases de la désintégration : gaines deshabitées, sclérose périfasciculée, etc.

Cette névrite s'étend dans le réseau cutané, gagne les gros nerfs intercostaux et le *ganglion rachidien* où l'on retrouve de fortes lésions histologiques. Ce sont surtout des lésions des cellules centrales ; ces cellules montrent de belles images de cytolyse et de chromatolyse, les neurofibrilles sont altérées.

Il existe enfin de belles images de régénération collatérale donnant lieu à plusieurs hypothèses et interprétations sur la cancérisation régionale. Il n'y a jamais de lésions de la moelle.

Nous concluons en disant que, si les lésions des dégénérescences au niveau des badigeonnages et à distance, dans le métamère correspondant à la région badigeonnée, sont certaines, par contre, une prolifération nerveuse locale ne peut pas être mise en évidence d'une façon certaine.

QUATRIÈME PARTIE

ACTION DU GOUDRON SUR LE SANG

Ce sont encore ITCHIKAWA et BAUM qui les premiers ont recherché d'une façon systématique les modifications humorales et cellulaires qu'entraînent les badigeonnages au goudron dans le sang, chez le lapin.

Nous rappellerons leurs travaux, ceux d'autres auteurs, qui les ont vérifiés et nous terminerons par les modifications qu'entraîne l'action du goudron sur l'état physico-chimique du sang.

A) *Modifications morphologiques du sang*

Normalement le nombre des *globules rouges* peut varier de 6.132.000 à 7. 920.000. Par conséquent, grosse variation, ce qui doit nous inciter à beaucoup de prudence pour l'interprétation de l'action du goudron.

Le taux d'*hémoglobine* varie de 68 à 87 %, donc là aussi, très variable.

Pour les *globules blancs*: Variation de 7.000 à 14.000:

Dont 55 % de *lymphocytes* en moyenne avec 10 % de grands lymphocytes.

33 % à 49 % de *polynucléaires*, surtout, des pseudoéosinophiles; 5 % de basophiles; 0,6 % de éosinophiles vrais.

Enfin 2 à 10 % de monocytes.

ITCHIKAWA et BAUM pratiquent régulièrement des analyses avant et au cours des badigeonnages. Alors

qu'au stade de cancer au début il n'y a pas de différences appréciables, aux stades suivants, il n'en serait pas de même.

Nous pouvons résumer leurs résultats par le schéma suivant :

Différents stades	Carcinome approché	Carcinome achevé au début	Carcinome achevé
Globules rouges	normal	diminution	diminution
Hémoglobine	diminution	forte diminution	forte diminution
Globules blancs	légère diminution	légère diminution	égal ou augmenté
Lymphocytose	égal	égal	égal
Polynucléaires	diminué	augmenté	augmenté

Il y aurait donc diminution des globules rouges, blancs et du taux de l'hémoglobine.

Enfin pour les globules blancs, cette diminution très légère au début, cesse au stade du carcinome achevé. Elle s'accompagne d'une légère augmentation des polynucléaires dans les deuxième et troisième phases, les lymphocytes restant invariables. Après cessation des badigeonnages, il y aurait leucocytose avec lymphocytose.

Des résultats analogues ne sont pas obtenus par les autres auteurs. BABÈS observe surtout une leucopémie portant sur les lymphocytes et les polynucléaires (mais dans une faible proportion). Par contre, il y

aurait augmentation des monocytes. Enfin les travaux de ROUSSY, de MORAIS, de BACELAR, de POURBAIX, concluent à l'inconstance du tableau sanguin.

Il est vrai qu'avec les variations normales qui peuvent exister entre les formules leucocytaires de plusieurs lapins, on peut supposer que des variations identiques peuvent normalement se produire chez un même lapin.

Aussi les conclusions de ITCHIKAWA et BAUM selon lesquelles les modifications hématologiques commençant à apparaître après le premier stade du cancer approché seraient dues au processus cancéreux et non pas au goudron, ne reposent sur rien de certain. Il ne semble donc pas que le goudron ait une action sur les cellules du sang.

B) *Modifications sérologiques*

ITCHIKAWA et BAUM ont voulu expérimenter chez le lapin porteur du cancer du goudron, les méthodes de sérodiagnostic essayées chez l'homme. Avec deux différentes méthodes de sérodiagnostic, la réaction de BOTELHO et la réaction à la meiostagmine d'ASCALI, ils auraient obtenu la confirmation sérologique des résultats histologiques. Mais ces réactions n'étant pas spécifiques du cancer ont été abandonnés.

C) *Modifications physico-chimiques*

1° *Le chimisme sanguin.* — Certains auteurs ont constaté des modifications du chimisme sanguin. RAPOSO constate, au début, trois à six jours avant l'apparition des premiers signes histologiques de la

transformation maligne, un abaissement très net de la réserve alcaline. Il note de plus de l'hypercalcémie. POURBAIX observe des troubles du métabolisme, des glucides et surtout des graisses dans les états précancéreux et cancéreux. En particulier, il y aurait hypercholestérimie. Mais quoique n'ayant pas observé de modifications dans le sang des animaux badigeonnés au goudron qui n'étaient pas porteurs de tumeurs, il ne peut dire si ces modifications sont essentielles, c'est-à-dire dues au cancer, ou si elles en sont un épiphénomène.

RÉMOND, SENDRAIL et BOULICAUD, ont systématiquement recherché les troubles du chimisme sanguin chez les lapins badigeonnés. Selon eux existeraient des modifications chimiques du plasma, précoces et profondes, au cours de l'évolution du cancer du goudron.

Ils constatent d'abord un abaissement du taux de l'azote uréique et une élévation de l'azote résiduel qu'ils attribuent à l'intoxication par le goudron et à l'atteinte hépatique qui lui est due. Ils n'attribuent pas d'importance aux variations de l'albuminose sanguine. Ils attachent par contre une importance considérable à l'hyperglycémie et à l'hypocholestérimie transitoires apparaissant en même temps ou un peu avant les premiers caractères histologiques de malignité. Ce seraient les témoins de l'activité nocive des premières cellules cancéreuses; mais, première critique, leurs expériences sont faites sur un trop petit nombre d'animaux (6). De plus ROUSSY fait remarquer que l'action humorale et générale du goudron sur

l'organisme peut donner les troubles que ces auteurs attribuent au cancer.

La glycémie protéidique, constatée par certains auteurs (WARBURG) est due d'après les expériences de CHAHOWITCH à l'état de dénutrition des animaux. Enfin ROFFO ayant dosé, grâce à une technique personnelle, le taux de cholestérine dans les veines afférentes et efférentes de plusieurs néoplasies, aurait constaté une diminution très nette du taux de la cholestérine dans le sang sortant de la tumeur. Les tumeurs auraient donc un rôle d'absorption. Devant les quantités retenues, on peut se demander si un processus de désintégration en rapport avec les phénomènes de multiplications cellulaires n'existent pas? Nous le reverrons plus loin.

2° *Modifications physiques du sang.* — LACLAU et RABINOVICH recherchent les modifications de la concentration en ions H dans le sang des rats porteurs de tumeurs. Ils constatent que le PH ne subit aucune variation.

Selon SCHIDTMANN et MATTHES le PH des cellules tumorales baisse par rapport à celui des cellules normales.

DE COULON, NICOD et VLÈS constatent que le sérum des lapins badigeonnés au goudron présente des variations de ses points isoélectriques quand il se développe des tumeurs. Lors de la cancérisation les oscillations régulières du point isoélectrique sont remplacées par une ascension lente et continue vers de fortes valeurs. Il s'établirait un nouvel équilibre différent de l'équilibre normal.

D'après DE COULON, ces variations sont dues à l'action du goudron et ne semblent pas en rapport avec l'apparition du cancer.

KOKACZEWSKI étudie la tension superficielle du sérum et du plasma sanguin chez le lapin badigeonné au goudron au cours du processus cancéreux. Il y aurait une forte diminution de cette tension superficielle qui serait produite par des phénomènes électriques.

S'il est certain que tous ces changements physico-chimiques du sérum soient en rapport avec les applications de goudron, on ne peut dire d'une façon certaine s'ils sont en rapport avec la cancérisation, s'ils sont la cause ou la conséquence.

CINQUIÈME PARTIE

ACTION GÉNÉRALE DU GOUDRON

TROUBLES MORPHOLOGIQUES

PROVOQUÉS A DISTANCE

Le goudron a une action toxique; on a rapproché (BAYET) son action de celle de l'arsenic, puisqu'il donne des lésions analogues à celles constatées dans l'arsenicisme. Nous avons vu que sous l'influence de cette action du goudron, de nombreux animaux mouraient, soit tout au début des applications du goudron, par intoxication aigue, soit plus tardivement par amaigrissement progressif et cachexie.

Il n'est pas douteux que quelques composants solubles du goudron pénètrent la peau et envahissent la circulation générale. Les granules noirs décrits par BIÉRICH, par ROUSSY sont, contrairement à ce que pensaient ces auteurs, des pigments sanguins; ce seraient les produits solubles du goudron qui agissant comme des poisons sanguins provoqueraient de l'hémosidérose et de l'hémochromatose et la formation de ces dépôts de pigments.

En général, l'effet de ces produits solubles est moins intense que la régénération des organes hémopoïétique de l'animal, jusqu'au carcinome au début, tout au moins.

Nous allons maintenant étudier l'action toxique provoquée, à distance, par le goudron. D'abord MERTENS pense que la perte des poils qui suit les premières applications du goudron est due à une action locale, mais aussi et surtout à une action générale.

HAENDEL et MALET étudiant l'action du goudron sur le métabolisme, constatent que les troubles de ce métabolisme ressemblent à ceux provoqués par le cancer. Ils considèrent que les troubles qu'ils observent dans le comportement et la répartition des lipoïdes tissulaires sont l'expression d'une intoxication générale par le goudron.

Au niveau des différents organes, on trouve deux grands types de lésion: les *dégénérescences*, les *hyperplasies*.

1° *Au niveau du foie*

a) BORGHI, BERGHOFF, SCHIBATA, MERTENS et BABÈS ont observé des *lésions dégénératives* intra et inter cellulaires. BERGHOFF observe la présence de dépôts d'amyloïde, ainsi que MENTICI, PARODI, FABRIS et surtout CASTIGLIONI qui constate que ces foyers de dégénérescence amyloïde sont périvasculaires. BABÈS constate une dégénérescence graisseuse du foie et TWORT une dégénérescence hyaline de plusieurs organes, dont le foie.

Enfin DOMAGK après la mort d'animaux badigeonnés au goudron et n'ayant pas fait de cancer découvrir une cirrhose du foie dans 6 cas sur 10. Mais cet auteur ne dit pas quel type de cirrhose?

b) *Les lésions hyperplasiques* du foie ont été mises en évidence par BABÈS, GULDBERG et BERGHOFF. Ils constataient des proliférations cellulaires plus ou moins intenses.

2° *Au niveau de la rate*

a) On retrouve au niveau de la rate des lésions dégénératives analogues à celles du foie et signalées par les mêmes auteurs.

De plus BABÈS observe que la rate sous l'influence des badigeonnages présente des lésions analogues à celles de la maladie de GAUCHER, mais seulement chez les animaux morts par intoxication aigue entre le dixième et le vingtième jour des badigeonnages. Dans le parenchyme splénique on trouve, en effet, de grosses cellules claires identiques aux cellules de Gaucher.

De plus diminution des lymphocytes, des splénocytes et élargissement des sinus. GULDBERG constate aussi des dépôts amyloïdes développés avant l'apparition des proliférations épithéliales au bout de 250 jours de badigeonnages.

b) DENTICI, FABRIS, PARODI et CASTIGLIONI ont observé une splénomégalie avec hyperplasie nodulaire et augmentation des éléments de la pulpe. BERGHOF, BABÈS et GULDBERG constatent aussi cette hypertrophie. GULDBERG est le seul à signaler la présence de pigment ou de particules de goudron. Nous avons nous-même retrouvé dans la rate du pigment sanguin en assez grande quantité chez des lapins à qui l'on avait injecté du goudron.

3° *La glande thyroïde*

a) Les auteurs cités précédemment ont fait les mêmes constatations pour la thyroïde que pour les autres organes.

b) LARIONOW et WOLOWA observent une diminution de la hauteur des cellules épithéliales et la formation d'hyperplasies nodulaires à la période pré-cancéreuse. Quand le cancer du goudron est développé, la thyroïde et s'hypertrophie et son activité fonctionnelle augmente. TWORT confirme ces observations.

4° *Les reins*

À côté des lésions de dégénérescences particulièrement précoces, surtout au niveau des tubuli, nous signalerons les proliférations du tissu interstitiel avec infiltration lymphocytaire (GULDBERG).

5° *Les poumons*

Macroscopiquement normaux selon GULDBERG, ils seraient atélectasiés selon les auteurs italiens (DENTICI, CASTIGLIONI) et présenteraient des lésions de dégénérescence comme tous les autres organes.

6° *Les surrénales*

Sont surtout touchées (BABÈS), au début, dans l'intoxication aiguë par le goudron. Elles présentent alors des lésions de nécrose ou de dégénérescence (dégénérescence hyaline, TWORT).

7° *Le thymus*

BABÈS a tout particulièrement étudié les lésions présentées par le thymus. Il les caractérise par deux mots : atrophie et fibrose. Les lymphocytes et les corpuscules de Hassal ont disparu. Par contre, les éléments réticulaires du thymus sont hypertrophiés et hyperplasiés.

8° *L'ovaire*

Les ovaires de lapines badigeonnées au goudron s'hypertrophient (4 fois plus gros que normalement) cette hypertrophie est due à la multiplication des cellules interstitielles, de grandes dimensions, de la médullaire des ovaires. Il y aurait hyperfonction de la glande interstitielle. A quoi est-ce dû ? D'après BABÈS soit à un accroissement de la quantité de graisse du sang, soit aux modifications d'autres glandes à sécrétion interne par suite de l'action générale du goudron.

Ces deux explications ne sont que des hypothèses. Dans nos expériences nous avons retrouvé l'hyper-trophie des ovaires chez deux lapines à qui nous avons pratiqué des injections de goudron sous la peau, l'hyperplasie de la glande interstitielle était remarquable.

D'autre part CIECHANOWSKI et SCIESINSKI constatent que les applications de goudron, quand elles sont appliquées suffisamment longtemps, rendent les femelles stériles.

9° *Le testicule*

Chez les mâles les badigeonnages entraînent une atrophie du testicule et au bout de deux à quatre mois la stérilité (MAISIN et DE SMEDT).

10° *Enfin les ganglions lymphatiques*

Sont eux aussi touchés par les applications de goudron. Ils présentent les mêmes types de lésions que les autres organes.

CONCLUSIONS

Nous avons vu que le goudron cause deux ordres de lésions opposés :

- a) *Des processus nécrosants ou dégénératifs.*
- b) *Des processus prolifératifs* au niveau de différents organes.

Or, comme l'a montré BABÈS, dans tous ces organes le système réticulo-endothélial a des éléments. Ce serait donc ce tissu qui fixerait certaines substances

solubles du goudron et donnerait les lésions constatées. Nous voyons, en effet (MERTENS-BERGHOFF) que ce sont principalement le système histiocytaire ou réticulo-endothélial et les centres germinatifs du tissu lymphoïde qui sont lésés.

Mais si nous admettons avec BERGHOFF que les animaux, qui présentent le plus de modifications, sont les plus sujets aux tumeurs, nous n'irons pas jusqu'à admettre, avec BABÈS, que ce système réticulo-endothélial joue un rôle primordial dans la production des tumeurs.

En effet, les modifications du foie et de la rate, etc., sont apparues avant les réactions de la peau. Elles sont donc dues au goudron et non pas au cancer. Il nous semble plus logique d'admettre que le système réticulo-endothélial, qui se retrouve dans tous les organes lésés, est le principal support des résistances de l'organisme contre la cancérisation.

CHAPITRE VI

LES FACTEURS MODIFIANT L'ACTION DU GOUDRON ET LES LÉSIONS QU'IL PRODUIT

Nous avons pensé pouvoir classer ces facteurs en facteurs favorables et défavorables. Devant la constatation de résultats absolument inverses les uns des autres, et devant la complexité de ce chapitre, nous avons jugé préférable d'utiliser une autre classification: *Facteurs endogènes; facteurs exogènes.*

Nous nous proposons cependant de sérier les résultats dans nos conclusions pour en déduire les facteurs ayant réellement une action soit d'accélération, soit de ralentissement, soit empêchante de la cancérisation par le goudron.

A) LES FACTEURS ENDOGÈNES

Ils sont de plusieurs ordres.

1° *Action du système nerveux*

De nombreuses recherches expérimentales ont été faites en vue d'établir l'influence du système nerveux sur la formation et la croissance des tumeurs au goudron.

a) *Influence du sympathique.* — De nombreux auteurs ont pratiqué des resections partielles du sympathique.

ITCHIKAWA et KOTZAREFF, puis KOTZAREFF, BERNARDBEIG et SENDRAIL, TSUNODA, MARULLAZ, GULDBERG, pratiquent la resection du ganglion cervical et du sympathique, ont constaté une activation après badigeonnages de l'oreille.

EIGER et CZARNECKI ont fait des réactions bilatérales du sympathique du cou, la resection des deux pneumogastriques au-dessus du diaphragme et la resection du nerf splanchnique droit. Chez ces animaux ils ont constaté l'apparition de tumeurs très volumineuses pouvant peser jusque 103 grammes. Il existe une grosse différence avec les animaux témoins. Selon ces auteurs, le système nerveux sympathique exercerait une action inhibitrice sur l'apparition des tumeurs par goudron. Son *exclusion* favorise l'apparition et la croissance des tumeurs.

Selon GULDBERG, la résection du ganglion cervical supérieur et du nerf sympathique, immédiatement suivie du goudronnage, provoque l'apparition des papillomes et du cancer 40 à 80 jours plus tôt, par rapport aux animaux témoins. Même si le goudronnage est reporté à 4 mois après l'extirpation des nerfs, et après l'hypérémie névroparalytique consécutive, le développement des papillomes et du cancer survient plus tôt du côté opposé.

De même LORIN, ESPTEIN et BOUDARTSCHUK ont constaté que la cancérisation est plus facile du côté où le sympathique a été réséqué.

Cependant AULER et HEIM ont obtenu des résultats opposés. Ils n'ont pu provoquer de néoformation sur l'oreille des lapins du côté où la sympathicectomie a été provoquée. Par contre les témoins présentaient des carcinomes. Ils en ont conclu que cette sympathicectomie avait plutôt un rôle favorable et que le sympathique ne semblait pas jouer le rôle important qu'on lui attribuait dans la formation des tumeurs du goudron. Mais on pourrait faire une distinction entre l'action de la sympathicectomie pratiquée avant les badigeonnages et pratiquée au cours de la cancérisation sur la formation du cancer du goudron. C'est ce qu'ont recherché TAVARES et MORAIT. Ils ont expérimenté sur 24 lapins dont 12 témoins, pratiquant l'extirpation du ganglion cervical gauche, de quelques rameaux communicants et d'un segment de sympathique sous-jacent. L'oreille sympathicectomisée semblait résister longtemps à l'apparition du cancer, mais il y avait développement de tumeurs dans les deux groupes. Dans une deuxième série d'expériences publiées en 1933, ces mêmes auteurs pratiquent chez un premier groupe d'animaux une resection du sympathique avant de commencer les badigeonnages.

Ils observent une résistance à la formation des tumeurs qui est plus intense lorsque l'on attend plusieurs semaines avant de pratiquer les applications de goudron.

Sur le deuxième groupe, les résections chez des animaux porteurs de néoplasies confirmées occasionnaient en général un arrêt de développement ou une régression de ces tumeurs, mais les effets de la sym-

pathicectomy n'étaient pas immédiats. Aussitôt après les résections, on ne constatait cependant jamais d'aggravation.

b) *Système nerveux cérébro-spinal*. — On a recherché aussi l'influence des nerfs auriculaires dépendant du système nerveux cérébro-spinal sur le développement du cancer au goudron.

ITCHIKAWA et KOTZAREFF, RÉMOND, BERNARDBEIG et SENDRAIL, TSUNODA concluent à l'influence défavorable de la résection des nerfs auriculaires antérieur et postérieur sur le développement des tumeurs artificielles provoquées par le goudron.

Cependant KOTZAREFF rapporte un cas où un cancer est apparu d'abord sur l'oreille à nerfs réséqués. GULDBERG, s'il observe l'apparition plus précoce des papillomes, n'a pas constaté de différences, dans la cancérisation, avec les animaux témoins.

Enfin TAVARES, après plusieurs séries d'expériences, estime que la suppression de l'innervation cérébro-spinale de l'oreille a parfois une influence favorable, et le plus souvent n'entraîne aucune modification dans le processus habituel de la cancérisation par le goudron. Il fait d'ailleurs remarquer que la résection des nerfs auriculaires mixtes antérieurs et postérieurs ne provoque que l'énervation des trois quarts de l'oreille: ce qui peut expliquer le peu de concordance des résultats.

c) GULDBERG a combiné l'extirpation du ganglion cervical et celle des nerfs auriculaires antérieurs et

postérieurs, en les faisant suivre du goudronnage; les papillomes et le cancer se développent plus vite du côté opéré.

CRITIQUE ET CONCLUSION

Faisons d'abord une constatation importante: par une même méthode, des expérimentateurs différents obtiennent des résultats absolument inverses, surtout pour la sympathicectomie; comment l'expliquer?

Nous avons fait deux sortes de remarques:

1° Pour les méthodes employées, l'on n'est jamais certain qu'une sympathicectomie totale de l'oreille soit réalisée si on ne peut couper tous les rameaux communicants, aussi peut-il s'établir une innervation sympathique de suppléance.

De plus il peut y avoir plusieurs degrés dans cette sympathicectomie. Certains dont EIGER et CZARNECKI réalisent des resections massives, très traumatisantes, faisant intervenir d'autres mécanismes.

2° La deuxième remarque porte surtout sur l'interprétation de l'action du sympathique. Selon GULDBERG, les sections et extirpations de ces ganglions ou nerfs entraînent une hyperémie et une transsudation. La formation des papillomes et du cancer dépendrait donc de l'augmentation de l'apport sanguin. Mais KREYBERG constatant que cette hyperémie se produit dans la peau transplantée par autoplastie, dans les premières semaines, suivant cette transplantation, en conclut que cette dilatation des vaisseaux est *indépendante des éléments lésés du système nerveux*.

Enfin selon TAVARÈS l'action de sympathicectomie peut être expliquée par les changements des conditions de nutrition des tissus, car elle provoque une intense réaction fibroconjonctive, véritable réaction de défense qui pourrait s'opposer à la prolifération des éléments épithéliaux.

A notre avis, il faut dissocier plusieurs facteurs. D'abord le choc provoqué, le traumatisme, les changements dans la nutrition des tissus, les troubles vasculaires et enfin et surtout les réactions locales et générales de l'organisme.

D'autre part, et à cause de cette complexité des facteurs qui entrent en jeu, il ne faut pas déduire de l'action de la sympathicectomie sur le cancer du goudron l'action du système nerveux sympathique sur la cancérisation.

Il ne nous reste plus qu'à conclure en disant que d'autres facteurs prédisposants doivent prédominer sur les conditions locales créées par les resections nerveuses.

2° LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL ET LA CANCÉRISATION

Nous avons vu dans le chapitre précédent que dans les organes sur lesquels le goudron exerçait son action, étaient surtout touchés les éléments dépendant du système réticulo-endothélial. Ainsi BABÈS avait vérifié histologiquement l'hyperplasie des formations histiocytaires au cours des carcinomes provoqués par le goudron.

DUSTIN puis WATERMANN avaient déjà signalé l'importance du système réticulo-endothélial dans l'éclosion et le développement du cancer, RÉMOND, SENDRAIL et ROUDIL ayant constaté :

a) que le système réticulo-endothélial est le support essentiel des immunités cancéreuses ;

b) qu'il y a possibilité de cancérisation de l'appareil d'Ashoff ;

c) que selon CARREL et FISCHER, les seules couches cellulaires qui puissent acquérir, *in vitro*, les caractères culturels des éléments néo-plasiques, appartiennent à des tissus du type réticulo-endothélial, ont effectué une série de recherches sur les modifications apportées à l'évolution tumorale par la suppression fonctionnelle du système réticulo-endothélial chez des lapins badigeonnés au goudron.

1° Ils ont réalisé le *blocage du système réticulo-endothélial* au moyen d'une solution de collargol à 2 %.

Quoique ce blocage soit incomplet, ils n'observaient pas de tumeurs chez les animaux où il est réalisé. Chez les animaux témoins, par contre, il se produisait des tumeurs comme à l'habitude.

MUNCK avait déjà constaté que les greffes de sarcomes ne se développaient pas chez les souris injectées avec le bleu-trypan (substance bloquant le système réticulo-endothélial).

2° Ces mêmes auteurs ont réalisé aussi la splénectomie, la rate étant riche en éléments du S. R. E.

Ils ont constaté une accélération de la vitesse de la cancérisation.

Ils expliquent ce phénomène qui semble en contradiction avec la première expérience par ce fait que la splénectomie provoque une stimulation des autres parties du système histiocytaire.

Ils concluent donc que normalement le S. R. E. favorise la croissance cancéreuse. Ils émettent l'hypothèse que dans l'appareil d'Aschoff existeraient des foyers producteurs d'hormones destinées à activer les divisions cellulaires.

Quoique SANCHEZ-LUCAS ait constaté que l'association de la splénectomie avec les injections d'encre de Chine soit sans action sur le cancer du goudron, les résultats précédents, ceux que nous allons obtenir un peu plus loin, soit avec la splénectomie, soit avec certaines substances colorantes, nous prouveront encore que l'appareil d'Aschoff joue un grand rôle dans la cancérisation.

3° LES APPAREILS GLANDULAIRES. ACTION DE LEUR ABLATION ET DE LEURS PRODUITS DE SÉCRÉTION SUR LA CANCÉRISATION PAR LE GOUDRON.

a) *La rate*

Nous venons de voir que l'ablation de la rate (RÉMOND, SENDRAIL, ROUDIL), donne une accélération de la cancérisation. Les travaux de WOGLOM, ceux plus récents de YAMAGIWA, ERDMANN, BLUMENTHAL, AULER, SOLECKEC confirment l'action antiblastique

de la rate dans l'organisme, cependant STRAUCH et BERNHARDT n'ont pas obtenu de cancer chez des animaux splénectomisés et badigeonnés au goudron. De même SANCHEZ-LUCAS n'a constaté aucune influence de la splénectomie sur l'évolution du cancer au goudron. CHAHOVITCH a repris plus complètement la question. Quand la splénectomie a lieu avant les badigeonnages, les papillomes apparaissent plus tardivement que chez les animaux témoins, les animaux badigeonnés et splénectomisés plus longtemps que les témoins simplement badigeonnés. Enfin pour BITTMANN et GOLDFEDER la splénectomie n'a aucune influence dans le sens d'une augmentation de la réceptivité à la greffe chez le lapin.

WATERMAN, pratiquant des injections d'extraits de rate (extraits alcoolisés et éthérés), a observé un retardement dans l'évolution du cancer du goudron, mais dans quelques cas seulement.

D'autre part Boris SOKOLOFF, par des inoculations d'extraits de rate d'animaux cancérisés, a obtenu, dans 20 % des cas, des cancers. Il conclut que dans certains cas la rate peut servir de vecteur au cancer.

b) *Le thymus*

Nombreux sont les auteurs attribuant un rôle au thymus dans l'apparition du cancer. DUSTIN, FISCHER, KARNICKI ont vu une augmentation de la réceptivité au cancer du goudron par l'extirpation du thymus.

D'autre part la transplantation du thymus (KARNICKI) provoque un retard dans l'apparition des néoformations.

Les injections d'extraits thymiques (KORENTCHEWSKY et ELSNER) causent un retard dans l'apparition ou dans le développement du cancer.

KARNICKI a fait des injections intraveineuses d'extraits thymiques à des animaux porteurs de tumeurs au goudron. Il a obtenu une dessiccation des nodules et la guérison de la tumeur.

BABÈS remarque qu'après les badigeonnages, les animaux cancéreux ont un thymus atrophié et que chez les animaux ayant résisté à la cancérisation, cet organe l'est beaucoup moins. Aussi BABÈS ne rejette pas l'hypothèse selon laquelle un déficit du thymus augmenterait la réceptivité des animaux à l'égard du cancer. De même pour FRANÇOIS, le thymus retarderait l'éclosion du cancer.

c) *La thyroïde*

L'extirpation de la thyroïde (ainsi que celle des parathyroïdes) provoquerait, selon KARNICKI, une accélération de la cancérisation. BABÈS signale des résultats analogues; de plus, il a constaté qu'il existait un parallélisme entre l'atrophie du thymus et celle de la thyroïde, quoique moindre pour celle-ci; l'atrophie de la thyroïde étant pour lui une conséquence de celle du thymus.

Alors que selon BORZA et MELLY une injection d'extrait thyroïdien accélère le développement des

tumeurs, selon SCISINSKI, les injections de ces extraits seraient sans action.

De l'évolution du cancer du goudron chez le lapin, il nous semble cependant possible, avec LARIO-NOW et WOLOWA, de reconnaître qu'une diminution fonctionnelle de la thyroïde est un facteur favorable au développement du cancer.

d) *Les surrénales*

Toujours selon KARNICKI, l'exérèse des surrénales retarde très nettement le développement des tumeurs, mais entraîne la cachexie des animaux. Selon BORZA et MELLI, l'adrénaline donnerait une accélération de la cancérisation. Cependant VASSILJADIS, d'après des recherches récentes (1934), signale l'existence de substances antiblastiques vis-à-vis du cancer du goudron dans les surrénales. Il en tente la purification et l'extraction. Elles seraient solubles dans l'éther et l'on pourrait, par adjonction de sels de calcium et surtout de sels de magnésium, concentrer ces substances actives.

Mais il constate que ces substances ne sont pas spéciales à la surrénale, mais se rencontrent aussi dans l'hypophyse, la moelle osseuse et le thymus.

e) *Le pancréas*

On a surtout étudié l'action de l'Insuline. Selon WATSON, les injections de cette substance augmentent la résistance du cancer; cependant BOIVIN a essayé un traitement à l'insuline chez un lapin porteur

d'un épithélioma malpighien spino-cellulaire. Il a injecté chaque jour deux unités d'insuline pendant six mois. L'animal mourut cachectique un mois après cessation du traitement, donc échec complet.

f) *L'hypophyse*

Les ablations d'hypophyse n'ont jamais été tentées. Selon SCISINSKI, les injections d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse ne provoquent aucune modification dans l'évolution du cancer du goudron. SEEL a injecté des extraits de lobe postérieur d'hypophyse à 10 %, à des lapins badigeonnés au goudron. Ces injections retardent le développement des tumeurs et même empêchent leur formation. Cette action pourrait s'expliquer par une diminution du métabolisme, à la suite des contractions des vaisseaux périphériques sous l'influence des extraits. Enfin rappelons les substances antiblastiques de VASSILIADIS.

g) *Les testicules*

L'ablation du testicule (KARNICKI) a une action identique à l'ablation de la thyroïde, du thymus, etc. c'est-à-dire provoque une accélération de la cancérisation, mais moins intense. Les extraits, selon le même auteur, ayant un effet inverse.

PARODI, au contraire, a constaté que l'ablation du testicule dans le cancer du goudron provoque une résistance marquée des animaux aux néoplasmes, les métastases sont plus rares et le pourcentage d'obtention de tumeurs moins élevé. Cependant il n'y a pas

de grosses modifications. Ce ne serait pas un facteur essentiel.

JACQMIN a repris la question après l'avoir étudiée auparavant avec MAISIN et DE SMEDT.

1° Les souris castrées avant la puberté et devenues adultes font plus souvent du cancer du goudron et ce cancer est plus malin que chez les témoins.

2° Chez les souris castrées après la puberté il y a peu de différences.

3° La ligature des canaux déférents favorise et l'apparition et l'accroissement rapide du cancer du goudron. JACQMIN a essayé ensuite d'additionner deux facteurs prédisposants (castration et nitrate d'ionium.

h) *Les ovaires*

Selon presque tous les auteurs la castration ovarienne antérieure aux badigeonnages, en supprimant la sécrétion interne des ovaires, retarde le développement du cancer. Si cette castration a lieu plus tard au cours des badigeonnages, le retard est moins intense.

CIOLI a constaté que l'ablation des annexes provoque la cancérisation de lésions hyperplasiques bénignes, quel que soit le moment où cette ablation a été pratiquée. Il a mis en relief l'importance de la formation ovarienne dans la genèse du cancer.

Action de la grossesse et de la lactation

Bien entendu, ce ne peut être qu'un facteur accessoire puisqu'on obtient des néoplasies par le goudron aussi bien chez le mâle que chez la femelle. Selon

YAMAGIWA et MURAYAMA la production des cancers de la glande mammaire des lapins par injection locale du goudron est facilitée par la grossesse. De même KROTKINA a pu observer trois fois l'action de la grossesse sur un même cancer, chez deux lapins. Chaque grossesse accélère la croissance des tumeurs au goudron. Au contraire, la *lactation* provoque une forte régression de ces tumeurs. CIECHANOWISKI et SCIESINSKI a étudié chez 35 femelles l'action de la grossesse. Celle-ci favoriserait la formation et l'accroissement des tumeurs, surtout dans les deux dernières périodes et augmenterait le pourcentage des métastases. La *lactation*, au début, ne modifie pas l'évolution du cancer, mais ensuite elle provoque une régression. Par contre BITTERMANN et GOLDFEDER ont vu un cancer par goudron de l'oreille du lapin diminuer sous l'influence d'une gestation. Dans un autre ordre d'idée, TEDESCHI estime que l'état de gravidité ne prédispose pas à l'apparition de tumeurs de la glande mammaire chez la souris.

CIECHANOWSKI et SCIESINSKI ont constaté un parallélisme entre l'action de la grossesse et celle des hormones de croissance (glande thyroïde, hypophyse) sur la cancérisation.

La grossesse agirait sur les tumeurs comme elle agit sur la croissance physiologique de certains organes.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de ces résultats parfois contradictoires? A notre avis, toute exérèse d'une glande de l'organisme peut provoquer une accélération de la cancérisation, car l'exérèse

produit toujours une diminution de la somme des réactions de défense de l'organisme. Cette action sera plus ou moins intense (ce qui explique les constatations parfois inverses) suivant l'état général de l'animal et suivant les phénomènes de suppléances interglandulaires qui peuvent se produire.

De plus, comme le fait remarquer COSTE, il faut se demander : 1° si la virulence du cancer est forte ou faible ; 2° si l'action empêchante est spécifique, car toute cause qui atteint l'état général des animaux peut retentir sur le développement du néoplasme.

4° LES FACTEURS GÉNÉRAUX

Le facteur terrain

L'hérédité dans la cancérisation par le goudron

Nous avons déjà esquissé cette question à propos de l'influence de la race, de la couleur des animaux.

ROUSSY est arrivé à cette conclusion qu'il existe des différences de réceptivité des animaux d'une même espèce : les uns offrant un terrain favorable, les autres semblant jouir d'une sorte d'immunité naturelle anticancéreuse. Cette immunité n'a jamais pu cependant être démontrée. ROCHLIN est d'un avis identique. Les frères TIVORT ont recherché sur 45.000 souris la sensibilité individuelle. Elle est très variable. En moyenne, il y aurait 5 % d'animaux réfractaires, 5 % d'animaux très sensibles.

PARODI s'est proposé de sélectionner une race réceptrice à partir de souris très réceptrices. Il

obtient dans une même race de souris soumises à un même traitement, des familles sensibles et des familles réfractaires à la production du cancer du goudron.

De plus, MEYENBURG indique que les badigeonnages de la souris déterminent, pour certaines souches, des tumeurs dans la proportion de 50 à 70 %. Sur d'autres souches, aucun effet.

Enfin, comme l'avait montré ROUSSY, dans chaque famille, chaque membre présente une modalité réactionnelle particulière. Il existe des degrés différents de gravité: certaines tumeurs restant bénignes, d'autres devenant malignes plus au moins vite, évoluant soit vers la mort, soit vers la guérison, ou restant stationnaires. Il y aurait une prédisposition tissulaire au cancer: la peau serait « cancérophile » chez le lapin et la souris (PARODI), le derme chez le rat.

Enfin SSOBOLEWA déclare que l'on peut suivre les divers degrés de réceptivité suivant la régénération des poils. Les souris peu résistantes au goudron présenteraient une régénération faible.

Les animaux qui donneront des tumeurs très malignes présentent une régénération active d'abord, puis une période d'hyporégénération. Les souris non prédisposées à faire du cancer, auraient une régénération rythmique, continue et prolongée.

Nous voyons donc que les facteurs terrain ont une grande importance.

Voyons maintenant quel est exactement le rôle de l'hérédité dans la cancérisation par le goudron.

C'est surtout Maud SLYE qui s'est occupée de cette question.

Après 10 années de recherches sur plus de 50.000 animaux d'expérience, elle a développé sur la pathogénie et l'étiologie du cancer des idées nouvelles; ses travaux portent principalement sur le cancer spontané des souris. Cependant elle a, dans quelques-uns de ses articles, émis des hypothèses sur la cancérisation par le goudron. C'est ce que nous allons rappeler.

Selon M. SLYE, le développement de tous les cancers (artificiels ou spontanés) dépendrait de la prédisposition héritée par les tissus animaux.

En ce qui concerne le cancer du goudron, cet auteur constate que la variété de cancer habituellement provoquée, *l'épithélioma malpighien*, est celle qui se produit spontanément.

L'hérédité provoquerait donc une tendance au cancer cutané, révélée par le goudron ou un autre irritant. L'excès d'irritation supprimerait le mécanisme de résistance au cancer, en modifiant le métabolisme.

Selon cet auteur, la différence entre les cancers spontanés et les cancers expérimentaux tient dans cette modification du métabolisme, qui dans le premier cas serait d'origine endogène et dans le second d'origine exogène.

LYNCH, par contre, pense que les tumeurs, spontanées en apparence, résultent vraisemblablement d'une irritation chronique et ne paraissent spontanées que parce que l'irritant est inconnu.

D'autre part, LYNCH a étudié les relations entre une irritation chronique et une susceptibilité héréditaire démontrée. Les expériences ont porté sur deux lignées de souris :

1° Des souris blanches de la lignée de BAGG, ayant un pourcentage élevé de tumeurs spontanées du poumon et un pourcentage inférieur de tumeurs spontanées de la mamelle.

2° Des souris Agouti de la lignée 11.921 de souris, ayant un pourcentage plus élevé de tumeurs spontanées de la mamelle et plus bas de tumeurs du poumon. Trente souris de chaque lignée furent badigeonnées avec du goudron obtenu après distillation à 300°. Les applications ont lieu sur 12 régions différentes en 4 séries pour chaque région. Le traitement durait quatre mois, LYNCH sacrifie les animaux après un intervalle de 6 mois. Ces animaux sont alors âgés de 12 à 13 mois. Il n'obtient pas de tumeurs de la peau : l'irritation répartie en 12 régions ayant été de trop courte durée, mais il constate l'apparition de tumeurs du poumon. De plus LYNCH fait deux remarques intéressantes :

- a) L'abaissement de l'âge d'apparition des tumeurs ;
- b) L'augmentation des pourcentages de tumeurs.

Ces deux phénomènes semblent dépendre du traitement au goudron :

- a) Abaissement de l'âge d'apparition.

L'âge minimum des souris de la lignée de Bagg faisant du cancer spontané était de 15 mois. Dans la lignée Agouti 11.921, il était de 18 mois.

Par conséquent abaissement de 3 à 6 mois.

b) Augmentation du pourcentage.

Dans la lignée de Bagg, le pourcentage des tumeurs passe de 37,04 % à 85 %. Dans la lignée Agouti de 6,37 % à 22 %.

En plus de cette augmentation, il semble que la proportion entre les deux races est remarquablement conservée.

LYNCH a vérifié le caractère héréditaire de cette différence et sa persistance après les badigeonnages au goudron.

Il a pratiqué des croisements entre les 2 lignées, puis des rétrocroisements des descendants de la première génération avec les souris des deux lignées originelles. 79 % des descendants de la première génération, soumis au traitement au goudron, et 81 % des rétrocroisements avec la première génération ont des tumeurs du poumon.

Mais chez les descendants des rétrocroisements avec la lignée pauvres en tumeurs, on obtient 39 % de sujets porteurs de tumeurs. Il semble donc que la susceptibilité au cancer du poumon est héréditaire et que le rôle du goudron est seulement de favoriser, d'augmenter cette susceptibilité.

Nous citerons les travaux de MERCIER qui, pratiquant des injections intrapéritonéales de goudron chez un couple de souris, obtint 4 cas de lymphadénomes spontanés du poumon, chez des descendants de ce couple âgés de 7 mois. Chez un des autres descendants n'ayant pas de cancer spontané, il a pratiqué

des injections intrapéritonéales qui ont provoqué l'apparition d'un lymphadénome.

SCHABAD avait obtenu, chez 107 souris badigeonnées, 22 tumeurs pulmonaires (20 % environ). Dans les générations suivantes, quand on pratique les badigeonnages, on obtient des tumeurs du poulmon dans une proportion de 60 à 70 % des cas. Ce qui semblerait prouver qu'une prédisposition aux tumeurs pulmonaires (prédisposition acquise), consécutive aux badigeonnages au goudron, peut être transmise par hérédité. Si les animaux d'une génération n'ont pas subi le traitement goudronné, la prédisposition se retrouve chez les souris de la génération suivante.

Nous pouvons faire à ce travail une grosse critique : SCHABAD n'a pas vérifié si ces souris ne faisaient pas spontanément des tumeurs du poulmon.

Que conclure de l'action de ce facteur héréditaire dans la cancérisation par le goudron ?

Tous les auteurs qui se sont occupé de ce problème ont constaté que l'on n'observe jamais de cancers spontanés dans une proportion de 100 %. Donc l'hérédité ne peut être le seul facteur intervenant dans le cancer du goudron.

Il semble que cette hérédité, si elle existe, est une hérédité de terrain. Le goudron provoquerait le cancer, mais un autre facteur (et l'hérédité tissulaire pourrait être un de ces facteurs, mais non le seul) interviendrait pour en déterminer le lieu de développement.

B) LES FACTEURS EXOGÈNES

1° *Les facteurs chimiques*

Nous allons envisager maintenant l'action de certains corps chimiques sur l'évolution du cancer du goudron.

a) *Influence des métaux.* — ITCHIKAWA a recherché l'influence de 58 métaux ou métalloïdes sur la croissance des tumeurs chez la souris. Il a injecté au début de l'apparition des tumeurs, au niveau de celle-ci, le 40° de la dose mortelle pour cet animal avec 22 éléments dont le Pb, Al, Ba, Ca, Mg, Ag, Ni, il n'obtient pas d'inhibition.

Avec 12 autres métaux dont le Fe, Bi, I, Pt, il obtint une légère inhibition.

Avec 17 éléments: faible inhibition, mais une dégénérescence certaine des cellules cancéreuses, ce sont: As, Au, Bor, Beryllium, Cobalt, Cadmium, Fluor, Indium, Niobium, Phosphore, Rubidium, Ruthénium, Antimoine, Silicium, Titane, Uranium, Yttrium, Enfin avec 6 éléments: Caesium, Cerium, Germanium, Sélénium, Scandium, Ytterbium, il constate une inhibition très nette de la croissance et une dégénérescence kystique ou granuleuse des cellules cancéreuses. Il a tenté ensuite de combiner l'action de plusieurs éléments actifs, pour obtenir une efficacité plus considérable. Les résultats ne sont pas concluants. Enfin, il a essayé l'action de certains sels. Le citrate et le tartrate d'Ytterbium se seraient révélés très efficaces.

BANG recherchant l'action de 18 métaux sur le cancer du goudron, n'a constaté aucune action. De même MAISIN avec l'As, le Cu et le Mg.

Par contre, avec le nitrate d'Ionium, substance du groupe radioactif (rayons α) il aurait obtenu au moyen d'injections intra veineuses, une accélération de la cancérisation et une augmentation du pourcentage des métastases (70 %).

Il semble à MAISIN que cette substance agit en se fixant sur le système réticulo-endothélial.

ESTAS confirme cette action du nitrate d'ionium chez la souris et le lapin.

Selon ESTAS, le sulfate de Mg et surtout le sulfate de Cu injectés à doses massives augmentent le pourcentage des résultats positifs et diminuent la période de latence.

Les injections d'acide arsénieux, d'indol en solution à 1/5000 augmenteraient le nombre des cancers par goudron. WALBUM recherche l'action du nitrate d'argent: à dilution très faible (10^{-10} à 10^{-15}), il aurait une action empêchante. A doses plus fortes, il aurait au contraire une action favorisante.

Enfin, on a recherché aussi (MERTENS) l'action des cholates de calcium, de Zn. Ces substances diminuent la tension superficielle et comme cette diminution est constatée dans le cancer, MERTENS a recherché leur action sur le cancer du goudron.

Il obtient plutôt une légère action inhibitrice alors qu'il s'attendait à trouver une action inverse.

Enfin, cette action des métaux a été recherchée dans un but prophylactique, en particulier par MAI-

SIN et DETROUX. A l'aide de saccharate de Baryum, solubilisé par adjonction d'acide saccharique, administré per os, ils auraient obtenu une action prophylactique certaine. Mais il est nécessaire de régler la dose employée ainsi que le mode d'administration.

C'est ainsi que J. DETROUX, dans une deuxième communication apporte la preuve qu'une dose forte de Baryum active l'apparition du cancer et qu'une dose faible retarde cette apparition.

De plus il remarque que, par un sel approprié, on peut faire supporter sans inconvénient aux animaux une quantité plus considérable de Baryum et obtenir un effet prophylactique plus intense. Donc l'anion du sel de Baryum joue un rôle important.

REDING a recherché l'action du *Magnésium* sur le développement du cancer du goudron. Des injections de magnésium colloïdal, de calcium colloïdal mélangé à du sulfate de magnésium auraient préservé les animaux badigeonnés. Le calcium empêcherait donc aussi le développement du cancer.

D'après BAUER, il agirait en élevant la tension superficielle du plasma.

MARULLAZ, en traitant au magnésium des lapins pendant plusieurs semaines, avant tout badigeonnage, n'aurait pas obtenu de cancers.

Selon GUÉRIN, les sels halogénés de magnésium auraient une action empêchante.

Enfin selon DELBET (dont les expériences ont surtout porté sur le cancer expérimental des voies biliaires chez le lapin), le cancer ne se manifesterait pas chez les lapins antérieurement magnésiés. Ce seraient

les sels halogénés qui seraient les plus actifs. Les régimes hypomagnésiés favoriseraient l'évolution du cancer. Les régimes hypermagnésiés, par contre, auraient une influence inverse.

C'est, pour une part, de ces constatations qu'il a déduit l'application, en prophylaxie anticancéreuse humaine, des sels de magnésium.

Enfin REDING et SLOSSE estiment que les ions Platine et Etain jouent le même rôle que l'ion Mg.

Influence des graisses. — LEE FUKUDA et KINOSHITA constatent qu'en ajoutant de la Lanoline à l'alimentation des lapins, on accélère la production et la croissance des follicules épithéliaux. Mais ce développement accéléré se caractérise par la production de cornes cutanées plutôt que par une transformation maligne.

Selon KASHIWAGI, FUKUDA et OWAGA, cette alimentation à la lanoline abrège la vie des souris badigeonnées au goudron. La lanoline, comme le goudron d'ailleurs, aurait une action toxique. YAMAGIWA et MURAYAMA confirment cette action ainsi que GUÉRIN. TWORT associe la lanoline ou une huile animale ou végétale au goudron; appliquées un peu avant le badigeonnage, ces graisses exerceraient une action protectrice.

NAKAWA aurait réussi, par des injections d'huile d'olive, à rendre des souris réfractaires au cancer du goudron. BIERICH, en injectant des acides gras, non saturés, à des souris, a obtenu des greffes négatives. Enfin LECLOUX a recherché systématiquement

l'action des acides gras et de leurs sels sur l'évolution du cancer produit par le goudron chez la souris. Il a pratiqué, entre les badigeonnages du goudron, des badigeonnages avec des solutions d'oléate de sodium à 20 % et d'acide oléique. Il aurait obtenu, avec ces deux solutions, un retard dans l'apparition du processus papillo-cancéreux, par rapport aux animaux témoins. Il conclut que c'est le radical oléique qui retarderait la cancérisation.

Enfin LECLOUX a recherché l'action des composés d'acides gras sur l'apparition et le développement du cancer du goudron.

1° Selon lui, l'application locale d'oléate de soude retarde l'apparition du cancer et du précancer chez les souris badigeonnées.

2° L'apparition du cancer du goudron est retardée par les injections intra-péritonéales des composés d'acides gras. De plus, ces injections pratiquées au stade du cancer confirmé, provoquent un ramollissement des bourrelets cancéreux et la cicatrisation des ulcérations et microscopiquement une dégénérescence totale ou partielle, mais rapide de la tumeur.

3° L'action locale et générale de l'acide gras n'est pas liée à sa *non saturation* et n'est pas due à l'*ion métallique du composé gras*.

WATSON et MELLAMBY ont provoqué une accélération de la cancérisation en faisant des applications locales de graisses liquides avant les badigeonnages.

Action de la cholestérine. — Alors que selon STRAUCH et BERNHARDT les injections de cholestérine

en solution huileuse n'auraient aucune influence, pour ROFFO, le terrain modifié biologiquement par la cholestérine présente une prédisposition marquée pour le développement des tumeurs. Les premières lésions apparaissent plus précocement (au bout de 28 jours) que chez les témoins. JAFFÉ et ELIASSOW badigeonnant les animaux avec un mélange de goudron et de cholestérine ont obtenu moins de tumeurs. Par contre, l'ingestion de cholestérine augmenterait les résultats positifs d'une façon considérable : avec la lecithine, ces auteurs ont obtenu des résultats moins nets. GUÉRIN a fait absorber 10 cm³ d'une solution huileuse de cholestérine à 5 % à un lapin badigeonné au goudron, porteur d'un épithélioma confirmé par biopsie. 6 semaines après (ce lapin ayant absorbé 15 grammes de cholestérine), une deuxième biopsie a révélé un métaplasie pseudo-xanthomateuse dans le stroma du cancroïde. En même temps il a constaté une artério-sclérose généralisée et des névroses partielles du foie. L'animal mourut deux mois plus tard.

c) *Influence des hydrates de carbone.* — STRANCH et BERNHARD ont pratiqué des injections sous-cutanées de glucose sans résultats. Par contre, l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de solution de glucose exercerait, selon ROUDONI, une action stimulante de la prolifération cancéreuses chez les lapins badigeonnés au goudron.

d) *Influence des substances albuminoïdes.* — Selon MAISIN, l'injection d'extrait d'un embryon de poulet

en solution physiologique provoquerait une accélération de la cancérisation.

Par contre, l'injection de nucléine (et de lécithine) extraites du sang ou de l'embryon auraient une action inhibitrice. COLLIER et HORTNACK injectent un mélange de goudron et d'une bouillie embryonnaire sans obtenir de cancers. ESTAS injecte, pendant la période de badigeonnages, un complexe de nucléo-albumines et de lécithine (culot de centrifugation de sang de poule hémolysé). A doses progressivement croissantes, il agit sur l'éclosion et l'évolution du cancer en les inhibant. A doses fortes, pratiquées au milieu des badigeonnages, il y aurait activation du processus cancéreux.

Ces substances agiraient par l'intermédiaire d'une modification des liquides humoraux de l'organisme où vivent les cellules néoplasiques ou sur le point de l'être.

VLÈS, de COULON et NICOD ont fait toute une série de recherches sur l'action des amino-acides sur le cancer du goudron. Nous allons les résumer.

Ces auteurs ont soumis des cancers du goudron à l'action de certains acides aminés.

1° A un mélange alamine-cystine-proline introduit sous la peau ou ingéré dans du lait.

Ce mélange provoquait une régression dans 50 % une disparation dans 25 % des cas, alors que chez les animaux témoins il n'y avait pas de régression.

2° Un mélange acide glutamique et cystine aurait de même provoqué une régression dans 80 % et une disparition dans 50 % des cas.

Dans une deuxième série d'expériences, VLÈS et de COULON ont tenté d'isoler des mélanges inhibiteurs et des mélanges accélérateurs. De plus, ils ont fait quelques curieuses constatations.

Ils ont repris l'étude de l'action des deux mélanges précédents, mais dans des proportions variables. Pour une certaine proportion ils obtiennent un effet maximum. Avec: 1° le mélange équimoléculaire: alamine-cystine-proline, ils ont un grand nombre d'améliorations histologiques et peu d'aggravations.

2° Le mélange de 1 cystine et 2 acide glutamique est moins efficace. Mais si l'on a moins de régression, on a toujours une survie plus longue.

Les mélanges *accélérateurs* sont au nombre de deux:

1° glycocolle et leucine;

2° tyrosine et histidine en quantités équimoléculaires.

Mais l'aggravation de l'évolution tumorale a été accompagnée d'une augmentation de la survie optimale. L'interprétation de cette constatation nouvelle est assez difficile. Mais enfin il est certain que *l'amélioration histologique des tumeurs n'est pas toujours liée à une augmentation de la survie et semble même lui être contradictoire.*

e) *Les vitamines.* — Selon BURROWS la vitamine A modère dans l'organisme normal le développement cellulaire. Ce serait à son absence que serait due la prolifération cellulaire, non contrôlée, indéfinie donnant le cancer. Selon lui (et GUÉRIN est du même

avis) l'absence de la vitamine A serait due à l'action du goudron.

La vitamine B aurait une action inverse. Selon MAISIN, le nitrate d'ionium devrait son action accélératrice de la cancérisation, au fait qu'il détruit la vitamine A.

Cependant ce même auteur avoue ne pas constater l'action inhibante sur la cancérisation, en mélangeant à l'alimentation des éléments riches en vitamine A.

f) Nous rattacherons enfin aux facteurs chimiques, les *régimes* et leur influence sur la cancérisation. Déjà ROKHLINE avait constaté qu'une alimentation en lait et avoine des souris badigeonnées augmenterait le pourcentage d'apparition des tumeurs.

L'étude des régimes a été ensuite, scientifiquement faite. Selon WATSON, le *régime au Foie de Veau* diminue la résistance à la cancérisation. Cependant, le temps d'apparition du cancer n'est pas abrégé.

De même MAISIN produit par une alimentation au Foie une accélération de l'évolution du cancer du goudron. Puis MAISIN et FRANÇOIS confirmant les premières expériences de MAISIN, constatent que le régime au Foie exerce une influence plus grande que les autres régimes carnés. Chez des lapins dont le cancer par badigeonnage au goudron régresse spontanément, le simple régime au Foie suffit pour rendre, de nouveau, au cancer une évolution rapide et progressive.

Cette substance active du Foie, ces auteurs n'ont pas pu dire à quel groupe de substances elle appar-

tient. FRANÇOIS continuant seul ces recherches, montre que des substances, activant la genèse du cancer, sont contenues dans le Foie cru et dans la poudre de Foie dégraissée. Ces substances sont différentes du principe, actif dans l'anémie pernicieuse. VLÈS et DE COULON, nourrissant des souris badigeonnées avec du jaune d'œuf provoqueraient une accélération du cancer.

Selon WATSON et MELLAMBY, des régimes gras constitués par du beurre auraient aussi favorisé l'évolution cancéreuse; ce régime provoquerait une infiltration de lipoïdes dans la peau.

WOLKOFF a repris l'étude de l'action des régimes à base de lipoïdes constitués par du lait et surtout par le mélange: pain, lanoline, jaune d'œuf, beurre. Chez les souris soumises à ce régime, badigeonnées ou non il décèle la présence de lipoïdes au niveau de la zone réticulée de la surrénale, dans les cellules de Küpffer du foie, dans les parois artérielles: de plus, chez les souris badigeonnées, dépôts considérables de lipoïdes dans la peau non badigeonnée et quelques gouttes de graisses, dans la zone des badigeonnages, venant des tissus détruits.

Au contraire, chez les souris soumises à un régime sans lipoïdes (avoine et son), on constate des dépôts de lipoïdes dans les organes cités plus haut, mais pas de lipoïdes dans la peau, et une atrophie des différents organes. La mort des animaux survient rapidement.

Enfin EIGER et CZARNECKI accordent au régime un rôle important; avec un régime à base de verdure fraîche (favorisant l'alcalose par conséquent), les

animaux badigeonnés au goudron font du cancer entre le 66° et le 77° jour. Par contre, chez les animaux nourris à l'avoine (contenant des sels de potassium favorisant l'acidose), on obtiendrait des tumeurs plus précocement (du 18° au 42° jour).

g) *Les substances colorantes.* — Nous avons déjà vu l'action de certaines substances colorantes sur le système réticulo-endothélial, pour mettre en évidence l'action de l'appareil d'Aschoff sur la cancérisation au goudron. L'encre de Chine en injections sous-cutanées (STRAUCH et BERNHARDT), les injections intraveineuses et intrapéritonéales en solution à 20 % (SANCHEZ-LUCAS) chez des souris badigeonnées au goudron, n'a pas provoqué de modifications dans l'évolution du cancer.

KREUZWENDERICH n'a pu réussir à obtenir de tumeurs par badigeonnage au goudron de la peau du dos de souris, soumise à l'action préalable de bleu trypan. Au contraire, la peau s'atrophie et le chorion devient épais et hyalin.

LUDFORD, injectant du bleu trypan au voisinage des tumeurs du goudron, constate que si les zones nécrotiques sont très colorées, les cellules néoplasiques ne le sont pas. Ce colorant est absorbé par les fibroblastes et les histiocytes locaux (éléments du système réticulo-endothélial) par les lymphocytes et les monocytes. Les macrophages phagocytent le colorant et se disséminent dans le stroma.

SATOH a injecté du bleu trypan, de l'encre de Chine, du bleu isamine à des souris badigeonnées au goudron. Il n'obtint pas de tumeurs.

Enfin nous classerons à part certains corps chimiques dont on a essayé l'action locale sur le cancer du goudron: ce sont l'éther, la gélose, l'arsenic (SCHABAD), la potasse en solution à 1/100 (TWORT), l'hypérite (BERENBLUM, DELOOF), l'éther de pétrole (WATSON et MELLAMBY) et enfin la moutarde (SCHABAD et BERENBLUM).

Sauf l'hypérite, l'éther de pétrole et la moutarde qui auraient une action empêchante, il semble que ces corps n'ont pas d'influence sur la cancérisation au goudron.

MARULLAZ a recherché l'action locale de l'atropine et de la pilocarpine. En badigeonnant avec un mélange d'atropine et de goudron la pointe de l'oreille, il n'obtint pas de tumeurs et pas de lésions des nerfs. Avec la Pilocarpine antagoniste de l'atropine, il provoqua l'apparition de néoplasies vraies et d'altérations nerveuses.

Enfin MORELLI et FOSCOSI ont recherché l'action des venins (Venin du *Lachesis lanceolatus*). Ces venins agissent parce que ce sont des substances lipolytiques.

Ces auteurs ont injecté des doses sous mortelles de venin chez des souris badigeonnées et chez des témoins (0 cm³ 05 d'une solution à 1/200. Ils ont constaté une accélération de l'action des substances cancérigènes. Il y a consécutivement une prolifération du système réticulo-endothélial et une destruction de l'appareil lymphatique.

2° *Les facteurs physiques*

a) *La faradisation* des souris, selon MAULD et STOHR, abaisse leur résistance et favorise la croissance des tumeurs. VLÈS et COULON ont constaté que la mise au sol des cages des souris a un effet accélérateur.

Action des rayons X. — JAFFÉ et ELIASOFF-CASTIGLIONI ont obtenu une forte mortalité des animaux (souris) en expérience.

Ces auteurs ainsi que REINHARD et THIBAudeau-CIRIO et BALESTRA ont constaté une accélération de la cancérisation chez les animaux goudronnés. Quand les irradiations sont faites sur les tumeurs, la cancérisation est plus rapide que quand les irradiations sont faites à distance. Les rayons X favoriseraient la formation des métastases (CIRIO et BALESTRA).

Histologiquement on constate une augmentation des éléments du système réticulo-endothélial au voisinage des premières hyperplasies. Au stade du cancer ces éléments sont altérés.

Les rayons X favoriseraient donc la prolifération atypique soit par une action générale sur l'organisme, soit par une action directe sur les éléments néoformés (CASTIGLIONI), soit par une diminution de la résistance organique (CIRIO et BALESTRA).

Cette dernière hypothèse est la plus plausible, étant donné l'action des rayons X sur le système réticulo-endothélial.

Par contre SEDGINIDSE a recherché des doses de rayons X curatives des tumeurs au goudron chez la

souris. Il n'obtint que très peu de guérisons totales (4 cas sur 38). L'action des rayons X se caractérise au début par une kératinisation de la tumeur, ensuite par une sclérose et une dégénérescence hyaline du stroma.

Action des rayons ultra-violets. — Selon Miss KOHN-SPEYER, les rayons U.-V. n'auraient pas d'action sur les cancers du goudron.

Cependant DORMANN a fait des irradiations faibles sur 4 lots d'animaux; selon lui, une première série d'irradiations augmente la résistance ou diminue la sensibilité de la peau vis-à-vis du goudron. Par contre, la combinaison des badigeonnages et des irradiations augmenterait la rapidité d'évolution.

Action de la lumière. — *Le facteur photobiologique.* — SCHORR et SSOBOLEWA ont fait des recherches sur ce facteur au moyen de cages de verre de différentes couleurs où ils placent leurs souris badigeonnées. Les couleurs verte et rouge provoqueraient une accélération. Les couleurs jaune, bleue et l'obscurité auraient une action inhibitrice sur l'évolution du cancer.

Enfin, pour TEDESCHI, les radiations de grande longueur d'onde du spectre solaire auraient une action inhibitrice sur les néoformations cutanées de la souris blanche, obtenues par goudronnage.

Action du radium. — Le cancer expérimental du goudron peut guérir chez la souris par la currithérapie. Ce sont STOEL, puis STOEL et BONNE qui

recherchèrent les mutations de la peau, causées par des irradiations de radium, chez les souris normales, au stade du papillome et à celui du cancer.

1° Il y a diminution, puis disparition des mitoses au bout d'une période de 15 heures.

2° Disparition complète des mitoses pendant quelques heures.

3° Apparition des mitoses anormales.

4° Altérations nucléaires entraînant la mort cellulaire (nécrose) entre le 1^{er} et le 3^e jour.

5° Une réaction du tissu conjonctif. Les éléments néoplasiques ayant disparu.

La nécrose serait due à la perte du pouvoir divisionnaire pendant que la cellule continue à croître.

Comme en radiumthérapie humaine, les tumeurs riches en mitoses sont plus radiumsensibles.

Action de la neige carbonique. — BERENBLUM avait obtenu, avec la neige carbonique, des tumeurs expérimentales chez les souris, mais assez rarement.

En associant les badigeonnages et les applications de neige carbonique, il constate, par rapport aux animaux témoins, une malignité moins grande, plus tardive des tumeurs obtenues. En appliquant les badigeonnages pendant 9 semaines, puis ensuite la neige carbonique, il obtient par contre une sommation des effets. Cependant, si cette irritation est trop forte, le pouvoir cancérigène est détruit. Il y aurait donc un optimum d'intensité d'irritation.

Selon cet auteur, il ne faudrait pas appliquer de neige carbonique sur une lésion précancéreuse dans un but thérapeutique.

Cependant LEITESS obtient une amélioration ou une guérison du cancer du goudron, au moyen d'application de neige carbonique.

Action des traumatismes. — On a souvent, en vue de rechercher si l'action du goudron est locale ou générale, associée aux badigeonnages, des irritations physiques, chimiques, ou mécaniques.

De plus, comme nous l'avons vu, l'adjonction de scarification aux badigeonnages a été utilisée par DEELMAN pour perfectionner les méthodes de cancérisation expérimentale par le goudron.

Les expériences sur cette association entre les facteurs irritants sont nombreux. D'ailleurs nous avons déjà vu l'action des rayons U.-V., des rayons X., de la neige carbonique, de quelques irritants chimiques locaux (moutarde-éther, etc.), qui sont tous des irritants.

Ici deux grands facteurs interviennent : les brûlures, les scarifications. Pour celles-ci, nous en avons déjà discuté longuement. Complétons par les travaux de AKIMOTO, de RAPOSO, qui obtiennent des tumeurs au bout de 40 à 60 jours, au niveau des scarifications ou au niveau des badigeonnages.

Certains considèrent le goudron chaud, comme ayant à la fois, l'action du goudron et d'une brûlure (BANG, DEROM, KIHOLDIN). Au sujet de l'action des brûlures, ces auteurs ne sont pas d'accord. Alors que certains constatent l'apparition de tumeurs au niveau de ces brûlures (les badigeonnages ayant été faits en un autre point, FISCHER-WASELS et BUNGELER-

PELLETINI-MEYENBURG), d'autres reconnaissent simplement aux cancérisations, une action d'accélération sur le cancer développé localement au niveau des badigeonnages (BOUIN et GUÉRIN, CHOLEWA, KOLDIN), d'autres enfin estiment que ces cancérisations, comme la plupart des irritants sont sans action sur la cancérisation au goudron (ROUSSY et ses collaborateurs).

Il nous faut aussi rappeler l'hypothèse de BERENBLUM qui estime que les différents agents irritants (dont le goudron) ne sont pas spécifiques et qu'ils peuvent être interchangeés au cours de la période précancéreuse.

3° *Action de l'ablation chirurgicale des tumeurs*

SCHABAD a recherché si cette ablation supprimait les processus cancéreux. Il pratique :

1° *L'ablation de la tumeur et d'une partie de la peau badigeonnée*; chez certains animaux il observe une hyperkératose, chez d'autres le développement de nouveaux cancers à côté du champ opératoire. Il semble donc que tout point de la peau goudronnée peut donner lieu à un cancer (origine multicentrique du cancer par goudron).

2° *L'excision de la totalité de la peau badigeonnée*, qui préserve d'une récurrence locale.

Mais chez les animaux des deux séries, des tumeurs multiples sont apparues dans les organes internes, après excision du cancer local. Il semble donc que

l'opération radicale ne modifie pas la disposition générale aux tumeurs acquises sous l'influence du goudron.

4° *Action des greffes*

Ito a tenté de transplanter le cancer du goudron de la souris chez le rat. Cette greffe se développe et atteint son maximum 8 jours plus tard. On peut réaliser une nouvelle transplantation au bout de 5 à 6 jours chez des rats neufs. Donc le rat est un terrain favorable pour la croissance du cancer du goudron de la souris. Au bout de dix jours, le greffon transplanté se nécrose. Il n'est plus possible de greffer d'autres tumeurs du goudron de la souris chez ce rat.

Il y aurait donc une sorte d'immunité acquise, vis à vis du cancer du goudron de la souris, chez ces rats. Le sérum de ces animaux injecté à des rats neufs, leur confère une immunité passive. Cette immunité serait plus forte quand les greffes ont lieu de souris à souris. Dans un autre ordre d'idées, KOENIGSFELD recherche l'action mutuelle des cancers greffés et des cancers par goudron chez la souris. La greffe de l'adéno-carcinome accélère la rapidité de croissance des tumeurs par goudron; chez les souris n'ayant pas fait de cancers du goudron, on constate l'apparition d'une tumeur, après greffe d'un adéno-carcinome.

Il semble donc que le cancer greffé et le cancer par goudron, favorisent mutuellement leur développement cependant, selon VLÈS, DE COULON et NICOD, il existerait un antagonisme entre le cancer greffé et l'évolution des papillomes et du cancer du goudron chez le même animal.

D'ailleurs, comme le fait remarquer EASTWOD, la transplantation des greffes faisant intervenir de multiples facteurs, son action sur le cancer du goudron est très complexe.

5° *Les facteurs microbiens*

Les infections aiguës (broncho-pneumonie en particulier) surviennent plus fréquemment chez les animaux porteurs de tumeurs. Elles provoquent la mort rapide de ces animaux.

Plus intéressant pouvait être l'action des infections chroniques : syphilis, tuberculose, sporotrichose en particulier.

APPELMANS a recherché l'action réciproque du cancer du goudron et de la tuberculose expérimentale chez le lapin.

Il constate que la tuberculose, comme tout facteur diminuant la résistance de l'organisme favorise et accélère la cancérisation au goudron.

LAZZARINI attribue à la sporotrichose un rôle identique à celui attribué par APPELMANS à la tuberculose.

Enfin EBERT et ses collaborateurs constatent sur la peau, au niveau des proliférations dues au goudron, la présence de germes microbiens (staphylocoques streptocoques, bâtonnets du groupe colibacille, bacille typhique. Ils leur attribuent une action de stimulation (mitoses nombreuses, infiltrations des tissus avoisinants) et non pas une action inhibitrice comme certains le prétendent.

Pour terminer, signalons que PEYTON-ROUS et BOTSFORD recherchant la possibilité d'une contamination par la nourriture, la boisson, l'air, l'habitat, ont mis à part certains animaux. Des conditions d'existence très différentes n'ont amené aucune différence dans le nombre et la fréquence des cancers du goudron.

C) CRITIQUE ET CONCLUSIONS

Il semble difficile, au terme de ce long chapitre, d'établir, comme nous nous le proposons, une classification nouvelle des différents facteurs que nous avons envisagés, suivant leur action, d'accélération, de ralentissement et empêchante.

Avant d'établir cette classification, qu'il nous soit permis de faire quelques remarques :

Il faut d'abord s'entendre sur la définition de ces actions modificatrices.

Comme l'ont fait remarquer VLÈS et DE COULON, on a parfois assimilé guérison histologique à survie et ce sont deux phénomènes différents qu'il faut dissocier.

De plus comme ces mêmes auteurs ont essayé de le faire, il faudrait établir un animal témoin étalon construit avec les constantes les plus fréquentes. C'est à ce témoin fictif que seraient comparées ensuite les actions expérimentales.

Enfin, on n'a pas assez dissocié l'action des différents facteurs sur les papillomes et sur les cancers.

Il est possible, en effet, que l'action de ces facteurs diffère suivant les divers étapes du processus de cancérisation.

D'autre part, et c'est là *une des explication de la diversité des résultats obtenus*, l'action de nombreuses substances peut être fort différente et même inverse suivant les doses utilisées.

Ceci dit, faisons donc un *tableau récapitulatif*.

1° Facteurs fortement accélérateurs

La grossesse;
Le nitrate d'Ionium;
Mélange glyocolle et leucine;
Tyrosine et histidine;
Les infections aiguës et chroniques.

2° Facteurs faiblement accélérateurs et douteux

Les ablations de la thyroïde, du thymus, de la rate, des testicules, des ovaires:

Adrénaline, cholestérine;
Le glucose;
Vitamine B;
Régime au Foie;
Pilocarpine (localement);
Venin;
Faradisation, rayons X;
Les couleurs verte et rouge;
Les traumatismes et les brûlures;

3° Facteurs ralentissant faiblement et douteux

Ablation des surrénales;

Les extraits de thymus, de thyroïde, de lobe postérieur d'hypophyse, de testicule, l'insuline, la lactation.

Les métaux: calcium, cerium, germanium, selenium, scandium, ytterbium (citrate et tartrate), plomb, nitrate d'argent (à doses faibles) vitamine A.

Les colorants, l'hypérite, la moutarde, l'éther de pétrole (en applications locales).

Atropine (localement).

Les couleurs bleue et jaune et l'obscurité.

Les radiations de grande longueur d'onde du spectre solaire.

La neige carbonique.

Immunisation par greffes et par sérum d'animaux greffés.

4° *Facteurs ralentissant fortement la cancérisation*

Magnésium (sels halogènes);

Baryum (à doses faibles);

Les lipoïdes (en injection, en ingestion);

Mélange alamine, cystine, proline,

Mélange acide glutamique et cystine.

5° *Facteurs empêchants*

Le radium et les rayons X (à certaines doses)

Le rôle du système nerveux périphérique, celui du système réticulo endothélial, sont discutables.

Bien entendu, ce n'est et ce ne peut être que tout à fait approximatif. Nous faisons de suite une constatation: c'est le nombre important de facteurs ralentissant légèrement la cancérisation et le petit nombre de facteurs inhibant ou empêchant le cancer du goudron. Il faut donc avouer que malgré les nombreuses re-

cherches réalisées, les résultats sont décevants. Ils ne peuvent guère nous aider dans la recherche d'une thérapeutique. Les seuls faits que l'on puisse en tirer nous semblent être les suivants :

L'importance du facteur terrain. — Primordiale dans la cancérisation au goudron. Les substances diminuant la résistance de l'organisme (facteurs microbiens, exerèses de glandes, régimes pauvres ou avitaminés, etc.), accélèrent la cancérisation.

Par contre on n'évite pas à l'animal des tumeurs par une amélioration de son état général. Il semble que les meilleurs moyens de défense de l'organisme soient des moyens locaux, tissulaires. C'est là qu'intervient l'importance du derme dans l'évolution des épithéliomas cutanés. Tout facteur provoquant la densification et la sclérose du derme, causerait un ralentissement ou un arrêt de la cancérisation.

C'est donc dans cette recherche des meilleurs moyens d'augmenter la résistance locale aux tumeurs qu'il semble utile de se diriger actuellement.

Comme corollaire, d'autres facteurs agissent en empêchant ou en stimulant les divisions cellulaires : nous avons parlé longuement déjà de *l'hérédité*, elle joue certainement un rôle important, peut-être ne faut-il pas la concevoir comme un tout, mais plutôt (ce n'est là qu'une hypothèse hasardeuse) comme composée de multiples hérédités partielles : d'organes, de tissus, de cellules, entraînant des immunités ou des sensibilités partielles au niveau de ces organes, de ces tissus, ou de ces cellules.

Enfin, on a beaucoup parlé du système réticulo-endothélial, on suppose qu'il exerce un rôle de défense dans l'organisme. Par conséquent contre le goudron, corps étranger, il devra agir comme contre l'encre de Chine ou autre substance colorante. Il est possible que certaines substances du goudron réalisent un blocage plus ou moins complet du système réticulo-endothélial ou le détruisent.

Ainsi l'appareil d'Aschoff après avoir été au début un organisme de défense, facilite ensuite (comme dans certaines affections aiguës) la diffusion des produits toxiques.

Il semble donc que l'on doive être très circonspect dans l'interprétation de l'action de facteurs modifiant la cancérisation au goudron, d'une façon aussi inconsistante.

CHAPITRE VII

LES MÉCANISMES

Nous ne voulons pas ici envisager la question de la pathogénie du cancer. Il existe des centaines de théories à ce sujet.

Notre but sera :

1° D'envisager le mécanisme d'action du goudron et en particulier de discuter si le cancer du goudron est une maladie locale ou générale.

2° D'esquisser quels peuvent être les mécanismes cellulaires de cette cancérisation.

3° D'envisager plus particulièrement les renseignements donnés par le cancer du goudron sur la pathogénie des épithéliosarcomes.

1° Nous avons vu que le goudron a une action toxique, mais il diffère des substances toxiques en ce sens que les troubles qu'il provoque ne sont pas réversibles. Quand on cesse les badigeonnages, certaines modifications persistent qui rendent l'animal plus apte à subir l'action cancérigène des badigeonnages consécutifs. Il ne s'agit pas non plus d'action cumulative que l'on pourrait attribuer à la lenteur de l'élimination

du goudron, puisqu'on ne connaît pas de doses qui pour un temps donné seraient cancérigènes (MAISIN). Le goudron produit donc dans l'organisme de certains animaux des troubles partiellement irréparables. Ce sont ces modifications qui, si elles ne produisent pas le cancer, rendent l'animal apte à le contracter.

Le goudron n'a pas qu'une action toxique, il a une action irritative locale. Comme tous les agents cancérigènes connus (sauf certains agents comme le virus de PEYTON-ROUS), le goudron exerce sur les tissus des lésions hyperplasiques bénignes. Cette action locale se produit dans 100 % des cas.

Il semble que les altérations vasculaires entraînant des troubles circulatoires (vasodilatation et hypérémie locale) sont la cause la plus importante de l'hyperplasie épithélio-conjonctive. Ces altérations et ces troubles se rencontrent à la fois dans les hyperplasies restant bénignes et dans les hyperplasies malignes (BANG-GULDBERG). Ce facteur local n'est donc pas le seul facteur de la cancérisation, comme le croyaient certains. Néanmoins la plupart des auteurs attachent à l'irritation par le goudron une grosse importance dans la cancérisation.

Ainsi Mc KILLOP qui estime que c'est la cause déterminante si ce n'est pas la seule, CIOLI pour qui le goudron agit par une action irritative directe, LEITCH, SOILAND, ROUSSY, ITCHIKAWA, etc., sont d'un avis identique.

Cependant JORDAN, recherchant ce rôle de l'irritation, constate que la poussière de charbon et le goudron de haut-fourneaux très irritants, ne sont pas

cancérigènes, tandis que le brai, des usines à gaz, peu irritant et le goudron correspondant qui ne l'est pas sont cancérigènes. Le goudron obtenu par KENNAWAY à partir de l'acétylène devient, lorsqu'on le traite par le chlore moins cancérigène et plus irritant.

JORDAN pense donc que l'irritation locale ne joue qu'un rôle secondaire dans la cancérisation.

Il semble donc que le facteur irritatif local seul ne peut pas donner le cancer.

Le goudron, nous l'avons vu, entraîne des modifications organiques profondes: sans tenir compte, comme RAPOSO, de modifications humorales discutables, précédant de quelques jours la possibilité de diagnostic histologique du cancer, les lésions que nous avons constatées au niveau des différents organes en sont une preuve suffisante.

De plus comme l'ont montré certains auteurs, on peut obtenir des cancers à distance du lieu de badigeonnages ou d'injection. Cette action à distance du goudron (qu'il ne faut pas confondre avec l'action générale du goudron dont nous avons parlé auparavant), a été constatée incidemment par certains et recherchée systématiquement par MAISIN, soit au moyen d'application en des points différents, soit en préparant l'action locale du goudron par des injections sous-cutanées.

De même, MERTENS et CHAHOWITCH constatent qu'une tumeur bénigne, en voie de régression, située sur l'oreille badigeonnée se transforme en tumeur maligne quand on badigeonne l'autre oreille.

DELBET voit une tumeur apparue sur une oreille régresser et disparaître, puis une autre tumeur réapparaître sur l'autre oreille. Nous pourrions multiplier les exemples. Aussi malgré TEUTSCHLAENDER qui estime que l'apparition de tumeurs loin des badigeonnages au goudron n'est pas une preuve de disposition générale de l'organisme, nous pensons avec MERTENS que c'est une preuve de plus, que le cancer n'est pas une manifestation purement locale. Certains auteurs étudient séparément le facteur local et le facteur général. RAPOSO injecte dans les veines de 50 lapins une émulsion de goudron à pouvoir cancérigène connu. Ces lapins ont vécu de 1 an à 3 ans 1/2.

L'examen macro- et microscopique des différents organes n'a révélé aucune lésion cancéreuse. De même BECK a pratiqué des injections intraveineuses de goudron chez les souris et les lapins sans obtenir de cancer. Mais il suffit de la moindre irritation locale pour provoquer l'apparition d'hyperplasies, puis de tumeurs.

Par conséquent, l'intoxication provoquée par le goudron ne donne pas de modifications humorales suffisantes à elles seules pour donner le cancer. Les expériences de RAPOSO nous prouvent qu'il faut toujours qu'intervienne un facteur local dans la genèse du cancer.

En résumé, il existe donc deux facteurs, un local, l'autre général. Chacun d'eux est nécessaire, mais n'est pas suffisant. C'est de leur union que résulte la cancérisation.

En quoi consiste ce facteur général?

On avait pensé que ces troubles généraux, caractérisés par des modifications humorales et morphologiques, étaient dus à l'apparition du cancer. Comme le remarque ROUSSY, on ne peut affirmer qu'ils sont essentiels au cancer, ou n'en sont qu'un épiphénomène. Il semble plutôt qu'il se produit une intoxication générale chronique de l'organisme, qui change les fonctions biologiques de la peau et probablement de l'organisme tout entier, dans le sens d'une « préparation au cancer ».

Selon LIEPSCHÜTZ, le cancer est « l'expression épithéliale d'une perturbation générale de l'organisme » (pour les cancers épithéliaux bien entendu).

Il semble donc que le goudron agit le plus souvent par une action irritative directe sur les éléments dont il est en présence et aussi par une action biophysico-chimique générale.

L'hyperplasie bénigne (due à l'irritation locale) crée un terrain favorable au cancer. Pourtant selon certains, ces lésions bénignes et le cancer, seraient des malformations distinctes.

Ainsi BABÈS et M^{lle} SERBANESCO, se basant sur ce fait qu'il existe un grand nombre de papillomes ou verrues, qui ne se transforment pas en cancer, pensent que le cancer et les lésions bénignes sont dues à un agent du goudron différent. De même YAMAGIWA et ITCHIKAWA avaient constaté qu'après la suspension des badigeonnages, certains papillomes disparaissaient et que d'autres continuaient à s'accroître. De plus LEITCH constatant que certains papillomes dis-

paraissaient même si on poursuit les badigeonnages, alors que d'autres donnaient du cancer, estimait que cancers et papillomes étaient deux états distincts.

D'autres, dont MÉNÉTRIER, sont d'avis qu'il s'agit d'une évolution continue entre ces lésions bénignes et le cancer. Il n'existerait que des différences de gravité entre ces formations. MURRAY, en greffant des lésions produites par le goudron avant qu'elles aient les caractères histologiques du cancer et obtenant des greffes positives à caractères histologiques malins, apporte une preuve à cette interprétation.

Par contre LEICHT a obtenu un cancer expérimental, sans phase papillomateuse: celà ne peut infirmer cependant qu'entre les lésions hyperplasiques bénignes et le cancer, il n'existe que des différences de degré et non pas de nature.

APPELMANS estime que la papillomatose du goudron est un moyen de défense de l'organisme contre l'intoxication par le goudron, intoxication analogue, à celle provoquée par l'arsenic: L'intoxication chimique par le goudron, entraîne, en effet, des troubles trophiques rappelant la kératose palmaire et plantaire arsenicale. Ensuite une dilution du toxique serait réalisée dans les cellules par la multiplication des cellules épithéliales. De même s'expliquait la formation rapide et précoce de papillomes pédiculés sessiles qui réaliseraient un moyen d'élimination du toxique. La multiplication cellulaire produisant ces papillomes s'établirait donc pour diluer, entourer et éliminer le goudron ou certains composants du goudron.

Si au niveau de ces proliférations, les badigeonnages persistent, à ce niveau ou en un autre point, certaines cellules néoformées deviennent malignes, leur multiplication devient anarchique, désordonnée.

FISCHER, de Munich, admet que les papillomes sont dus à une interr réaction entre le produit éliminé et la peau, agissant en tant qu'organe d'excrétion. De même les proliférations qu'il obtient au niveau des poumons et de l'estomac par ingestion de goudron seraient dues à l'élimination du goudron par ces viscères. Il pense que cette fonction excrétoire met l'organe qui l'effectue dans un état de sensibilité spécifique.

Des processus d'immunité locale expliqueraient les lésions prédominantes en certains points, absentes en d'autres, ce n'est qu'une hypothèse.

Nous avons vu, qu'il existe toujours plusieurs papillomes ou verrues, et en général une seule parmi ces hyperplasies devient cancéreuse. Aussi est-il difficile d'employer ce terme pré-cancéreux qui n'a qu'une valeur spéculative et pas d'équivalent morphologique. Selon BLOCH, pour admettre la nature pré-cancéreuse d'un état ou d'une lésion, il faut joindre aux notions cliniques et histologiques, des arguments basés sur l'étiologie, la nature du terrain, les antécédents.

Il s'écoule toujours une période d'une durée très variable entre ces hyperplasies bénignes dont l'apparition est très précoce, et leur transformation maligne. Cette période que l'on a appelée « *le temps de latence* » dépend de nombreux facteurs : procédés d'application, produit employé, nature de l'animal

d'expérience et du tissu où furent faites les applications du goudron, affaiblissement de la résistance.

Cette période de latence, semble proportionnelle à la durée moyenne de la vie de l'animal. BANG remarque que le plus long temps de latence chez la souris, est de 8 mois $1/2$, c'est-à-dire le tiers de la vie de cet animal. Par analogie, il estime que chez l'homme le cancer ne se développe, qu'après un temps de latence de 20 à 30 ans en moyenne (le tiers de l'existence), ce qui explique la plus grande fréquence chez l'adulte, et aussi que la cancérisation d'un lupus ou d'une cicatrice ne se fait que très tardivement.

Mais constater n'est pas expliquer le pourquoi de cette latence. On peut penser avec BANG, que la transformation cancéreuse de la cellule est un processus biologique spécial, ayant ses lois propres, lois caractérisées par la notion de « *malignité biologique* » et de l'existence d'un « *temps de latence* ».

Il semble donc que l'action du goudron est en rapport avec deux facteurs agissant simultanément ou successivement, dont l'un mène à un état pré-cancéreux et dont l'autre exerce son influence sur ces tissus et les transforme en cancer.

Le premier facteur produit une stimulation de la division cellulaire entraînant une prolifération typique; le deuxième facteur, une transformation de cette prolifération qui devient atypique. Il existerait une malignité biologique et une malignité histologique apparaissant plus tardivement, séparées par le « temps de latence ». Cette malignité histologique apparaîtrait quand les organismes de défense de l'ani-

mal n'opposent plus de résistance à la tendance cancéreuse.

Le temps de latence représenterait donc la somme des résistances organiques à la transformation cancéreuse. De plus, comme le remarque TEUTSCHAENDER, la prédisposition et l'immunisation naturelle jouent un rôle: l'importance en est difficile à apprécier.

Dans la pathogénie du cancer, nous n'avons pas encore parlé d'un facteur qui joue cependant un rôle important: le tissu conjonctif de voisinage, on ne peut guère dissocier les deux tissus voisins dans le mécanisme de la cancérisation.

Aux premiers stades, si l'émancipation et la dissociation des cellules épithéliales est due à l'augmentation de l'hyperplasie atypique, elle est réglée par le degré de résistance du tissu vaso-conjonctif de voisinage. Un tissu lâche, œdémateux, favorise l'infiltration, un tissu dense offrant par contre une forte résistance à l'envahissement. Ce serait l'intoxication chronique par le goudron, qui provoquerait, quand elle a lieu, cette diminution de résistance du tissu conjonctif, comme elle provoque une dégénérescence du foie, de la rate, des reins, etc.

II. — LES MÉCANISMES CELLULAIRES DE LA CANCÉRISATION

Il semble que la lésion élémentaire du cancer est cellulaire ou pauci-cellulaire « quelque chose » se produit dans une ou plusieurs cellules qui accroît leur

capacité de prolifération, leur fait acquérir un pouvoir de *dissociation*, d'émancipation et de pénétration dans les tissus environnants.

Histologiquement, à quel moment cette cancérisation a-t-elle lieu? ITCHIKAWA-DEELMANN et de nombreux auteurs, la placent au cours de l'hyperplasie atypique des cellules épithéliales. LEITCH la place tout au début de cette phase.

Les vieilles théories de RIBBERT, de HAUSEMANN (sur l'anaplasie des cellules épithéliales) de HAUSER (sur la formation de nouvelles sortes de cellules épithéliales en un point limité) tentent d'expliquer la formation du point d'origine de la tumeur et la transformation de la cellule normale en une cellule cancéreuse. Ces théories sont incomplètes ou fausses: D'abord il y a nécessité de continuer l'irritation par les badigeonnages au goudron, pour obtenir un cancer. D'autre part, les cellules épithéliales de la surface sont moins actives que celles de la profondeur.

Il ne semble pas qu'il y ait de cancérisation brutale, rapide, mais il est plus probable, comme le pensent ITCHIKAWA et YAMAGIWA que « *les cellules épithéliales qui se développent atypiquement sous l'influence de l'irritation prennent de plus en plus les caractères cancéreux par la continuation d'irritants semblables* ».

Ceci est plutôt une constatation, que l'explication du mécanisme cellulaire de la cancérisation.

Voici quelques théories sur la genèse du cancer, pouvant expliquer le mécanisme cellulaire de la cancérisation au goudron.

1° *Idées colloïdo-chimiques de Butts-Bauer. etc.* —

BAUER émet l'hypothèse pathogénique suivante, basée sur le fait d'après NIKILSCHIN, qu'il y a isolement de certaines cellules après les badigeonnages au goudron. Or, le goudron diminue la tension superficielle des tumeurs entourant les cellules, diminution qui favorise et accélère la prolifération cellulaire. L'auteur attribue donc à cette diminution sous l'influence du goudron, le rôle principal dans le début de la cancérisation cellulaire.

2° *Théories basées sur les troubles du métabolisme.* — (FREUND, RHODA, ERDMANN, JORSTADT, HAENDEL, KAMINER, WARBURG, SOKOLOFF, etc.) C'est la théorie actuelle qui semble avoir le plus de succès. Ces troubles du métabolisme des cellules pourrait être d'origine exogène ou endogène. Selon HAENDEL une irritation exogène (goudron) pourrait produire le déclenchement de facteurs endogènes, qui auraient pour résultat un changement des propriétés normales des cellules et leur transformation en cellules cancéreuses.

WARBURG attire l'attention sur ce fait que toutes les cellules néoplasiques, ont une propriété commune, la fermentation (propriété que n'aurait pas la cellule normale). On peut admettre que la faculté de fermentation existe déjà dans le tissu normal puisque des agents aussi divers que les rayons X, le goudron, les nématodes provoquer cette fermentation. Le goudron pourrait donc contenir des substances modifiant le métabolisme et la prolifération cellulaire. Ces subs-

tances agiraient soit directement, soit plutôt par une action catalysante vis-à-vis de certaines substances organiques.

3° *Théories des troubles de la respiration cellulaire* (BURROWS-ENGEL-PÉRICAUD)

Selon WARBURG la cellule cancéreuse a une respiration lésée. Il pense que deux facteurs interviennent dans le métabolisme de la cellule normale : une composante aérobie et une composante anaérobie. Quand la respiration est lésée, la composante anaérobie, qui peut résister à l'action nuisible du goudron, sur la respiration cellulaire, persiste seule, réalisant ainsi le métabolisme cellulaire.

4° *Théories de la régénération cellulaire*

Soutenues par FISCHER, CARREL, ERDMAN. Dans un tissu cancéreux existent des foyers de nécrose. Ceux-ci libèrent des substances stimulant la prolifération, des éléments voisins (nécro-hormones de Caspari). FISCHER identifie ces substances aux tréphones de CARREL et GRYNFELTT aux hormones de blessure de Haberlandt. La cellule cancéreuse serait très fragile. Cette fragilité la transforme en un tissu éternellement blessé et en prolifération perpétuelle. Cette prolifération illimitée des cellules tumorales est primitivement déterminée par le même processus physiologique que celui qui déclanche la régénération du tissu normal. FISCHER conclut que les cellules tumorales se trouveraient en état de destruction chronique

provoquant une régénération physiologique. ERDMANN pense que ce sont les produits de désintégration des macrophages qui provoquent cette régénération.

5° *Théorie nucléaire*

Pour FIBIGER et l'école Danoise, l'impulsion à la mitose de la première cellule génératrice d'un cancer serait provoquée par les produits solubles du goudron. Elle aurait pour résultat de produire une répartition inégale des masses chromosomiales dans les deux premières cellules filles. L'autorégulation ne se faisant plus, il y aurait une sorte d'affolement mitotique.

Pour MASKOWICZ, il y aurait réorganisation de l'appareil nucléaire après épuisement de la faculté régénératrice.

Enfin d'autres auteurs émettent une théorie centrosomiale de la cancérisation.

6° *Théories nerveuses de la cancérisation*

Certains font intervenir l'action des nerfs périphériques locaux. Il y aurait cancérisation quand le goudron aurait agi suffisamment longtemps pour porter atteinte aux nerfs périphériques locaux, à condition que cet agent agisse sur des cellules sensibles (ITCHIKAWA, ROUSSY).

7° *Théories de la fécondation*

On a comparé cancérisation et fécondation; les travaux de LOEB et DELAGE, sur la parthénogénèse artificielle, montrent que la fécondation se réduit à

des phénomènes physico-chimiques qui peuvent être déclanchés par des agents mécaniques, physiques ou chimiques. Or, ces agents sont du même ordre (par exemple le goudron) que ceux avec lesquels on produit la cancérisation (M. et M^{me} CHATTON). Mc KILLOP estime qu'une conjugaison se produirait entre deux cellules (dont le nombre des chromosomes serait réduit par l'action irritative du goudron) ou entre une cellule et un leucocyte et rendrait à la souche sa fertilité. La cellule issue de cette conjugaison serait la cellule cancéreuse primaire avec fonction de reproduction indéfinie.

Enfin les théories de THEILHABER sur l'immunité cellulaire, les théories héréditaires ne sont en aucune façon confirmées ou infirmées par les expériences sur le goudron. Nous ne pouvons donc en parler.

8° *La théorie de l'irritation*

Soutenue par POLETTINI, LEWIN, BORST, etc., peut expliquer la prolifération cellulaire, mais comme BANG le fait remarquer, ne peut donner aucune explication du mécanisme cellulaire de la cancérisation. Cette théorie est donc incomplète; l'irritation n'est pas suffisante (Mc. KILLOP), pour donner un cancer.

Un mot enfin sur la *théorie de Fischer-Wasels*, qui a cette particularité d'expliquer tous les cancers, qu'ils soient d'origine embryonnaire ou congénitale, qu'ils se développent sur des cicatrices ou que ce soient des cancers expérimentaux. Une destruction des tissus

provoque une régénérescence qui peut passer son but et donner des cellules d'une autre sorte (métaplasies). Il semble donc qu'un foyer de régénérescence ayant la possibilité comme le tissu embryonnaire de donner des cellules d'une autre race, doit pouvoir donner un bourgeon néoplasique. La pathogénie serait donc la même dans les deux cas.

Il est difficile de faire une critique scientifique de théories qui ne sont souvent que des vues de l'esprit. Nous ne le tenterons pas.

Constatons qu'il y a une monotonie impressionnante dans la formation des tumeurs; celle-ci étant due à un complexe de différents facteurs qu'il faut diviser en facteurs déterminants et réalisants. La réaction néoplasique est peut-être aussi banale que la réaction inflammatoire. Comme le dit DELBET on est porté à la considérer comme un phénomène extraordinaire « par cette tendance anthropocentrique dont l'esprit humain à tant de peine à se débarrasser ».

III. — LA GENÈSE DES ÉPITHÉLIO-SARCOMES

Il nous a semblé intéressant d'émettre quelques hypothèses sur l'histogenèse des épithélio-sarcomes. Nous avons vu dans un chapitre antérieur que le goudron a une affinité particulière pour l'épithélium pavimenteux stratifié et surtout l'épithélium malpighien; néanmoins on obtient aussi des sarcomes et des épithélio-sarcomes. Pour le sarcome on peut admettre (CARREL) une pathogénie identique à celle de l'épithélioma.

Deux hypothèses ont été émises sur la genèse des épithélio-sarcomes. D'abord celle d'ERLICH et APO-LANT qui pensent à une transformation sarcomateuse du stroma et de la tumeur. Cette opinion est soutenue par FIBIGER et BANG, LIEPSCHÜTZ, LEITCH, TSU-TSUI. Cette transformation pourrait se faire, soit sous l'influence des produits de résorption des éléments épithéliomateux en dégénérescence comme le soutient HAALAND, soit très rapidement par ce que P. MARIE et CLUNET appellent un phénomène de mutation, soit enfin par un mécanisme un peu plus complexe, les altérations mécaniques; il y aurait alors dissociation des travées épithéliales par les cellules sarcomateuses.

La deuxième hypothèse, selon laquelle les cellules sarcomateuses dériveraient des cellules épithéliales, a été soutenue par ROUSSY et LEROUX. APPELMANS, BORST, GULBERG, ITCHIKAWA, KREYBERG, TWORT, mais l'histogénèse donne lieu à deux interprétations divergentes. Selon ROUSSY et LEROUX, les cellules épithéliales fusiformes conservent leurs propriétés biologiques primitives. Aussi n'admettent-ils qu'une métaplasie apparente morphologique. Tandis que d'autres auteurs dont MASSON et PEYRON admettent que les cellules épithéliales subissent une métaplasie conjonctive réelle qui leur confère les qualités de véritables cellules sarcomateuses. Ce serait donc une métaplasie réelle *biologique*.

GUÉRIN et RONCIN reconnaissent que ces épithélio-sarcomes sont rares, que l'épithélioma précède toujours le sarcome qui n'apparaît que tardivement et

que, comme TWORT l'avait déjà montré, le carcinosarcome se développe de préférence au voisinage d'ulcérations importantes.

Ils sont d'avis que les deux mécanismes peuvent intervenir suivant les cas.

En résumé, la genèse des épithélio-sarcomes vrais paraît relever : 1° de la cancérisation simultanée ou successive des deux termes d'un complexe tissulaire sous l'action du goudron ; 2° de la cancérisation secondaire d'un terme de l'association épithélium-conjonctif par l'élément (épithélium ou conjonctif) rendu primitivement néoplasique par l'action du goudron ; 3° de la métaplasie de certaines cellules épithéliales qui acquièrent une certaine potentialité conjonctive. D'après leur origine mono ou ditissulaire, nous aurons donc des épithélio-sarcomes didermiques (tumeurs mixtes) et des épithélio-sarcomes mono-dermiques (tumeurs complexes).

L'histogénèse de ces épithélio-sarcomes a un autre intérêt. On considère la cancérisation comme le terme final, mais non fatal, d'une évolution dont le point de départ est représenté par certaines lésions irritatives. Pour que ces lésions fassent du cancer, il suffirait que l'agent irritatif (ici par exemple le goudron ou encore le tissu néoplasique lui-même) détermine avec les tissus sur lesquels il agit, certaines inter-réactions se traduisant alors par des atypies physiques, chimiques, morphologiques, fonctionnelles dont nous trouvons trace dans les premiers stades évolutifs des lésions irritatives (stroma-réaction).

CHAPITRE VIII

LES CAUSES

Notre but n'est pas ici d'étudier la cause du cancer, mais une des causes du cancer. En effet, combien ont recherché et cru trouver l'agent spécifique du cancer et ont construit sur cette découverte leurs théories pathogéniques.

Nous rappellerons les théories parasitaires et microbiennes de BORREL et DOYEN, les théories de CONHEIM sur les dispositions héréditaires.

Après avoir hanté les esprits, la théorie infectieuse du cancer a été abandonnée.

FIBIGER et BANG en produisant des cancers au moyen de parasites (nématodes) avaient redonné un intérêt nouveau à la théorie parasitaire, mais les tumeurs de goudron obtenues par ITCHIKAWA et YAMAGIWA apportant une preuve expérimentale, irréfutable à la théorie de l'irritation chronique de VIRCHOW et à l'origine externe du cancer, amenèrent une orientation nouvelle de la question.

Le fait que l'on peut produire des causes identiques par deux moyens différents (badigeon au goudron, introduction de nématodes) prouve que les agents qui

produisent le cancer ne sont pas tous de même nature et qu'il faut admettre à l'origine des tumeurs malignes des causes multiples et différentes.

Actuellement par des moyens différents :

1° Agents mécaniques (KAMAZA, LEITCH, etc.).

2° Agents physiques : rayons X.

3° Parasitaires : spiroptères tœnia.

4° Agents chimiques : suie, paraffine, lanoline, arsenic, etc., et enfin goudron.

On obtient des cancers à volonté.

Ne nous étonnons pas de trouver dans cette liste les agents parasitaires, car FIBIGER et BANG, admettent eux-mêmes que ces parasites agissent par leurs substances de sécrétion. De même (ITCHIKAWA et YAMAGIWA) toutes sortes de microbes et de parasites, s'ils persistent pendant longtemps, produisent par leurs produits toxiques, l'inflammation chronique et une irritation précancéreuse. Mais tous ces organismes ne sont pas spécifiques : certains cancérologues pensent que les agents qui donnent le cancer n'en sont pas la cause.

Selon YAMAGIWA et ITCHIKAWA les causes du cancer ne sont ni des microbes, ni des parasites, ni des irritants chimiques ou physiques particuliers, mais ces causes seraient d'ordre général, dépendant de l'organe ou du tissu irrité, de la durée et de l'intensité de l'irritation. Selon BANG, la grosse difficulté dans la recherche de l'étiologie du cancer, c'est qu'au moment où l'on constate les signes histologiques du cancer, les causes réellement actives peuvent avoir disparu ou cessé leur action. De nombreux auteurs

font intervenir le facteur terrain. La prédisposition au cancer est différente suivant l'agent ou suivant l'organe, nous l'avons vu, mais on peut douter qu'il soit possible, depuis qu'on peut obtenir des cancers chez les lapins badigeonnés au goudron dans 100 % des cas, de parler encore d'une prédisposition de l'organisme en général à la maladie cancéreuse.

MAUD SLYE, après de remarquables expériences sur le cancer spontané et provoqué, réalisées chez 50.000 souris, apporte à la théorie héréditaire du cancer, de nouveaux arguments. Cette hérédité obéirait aux lois de Mendel.

Selon ROUSSY, il faudrait distinguer deux sortes d'hérédité :

1° Une hérédité directe : c'est-à-dire transmission des parents aux enfants de la cause du cancer.

2° Une hérédité de terrain, c'est-à-dire la transmission d'un état particulier, permettant au cancer de se développer dans un organe sous l'action d'un agent cancérigène.

Mais on a constaté que les souris porteurs de cancer du goudron, ne donnaient pas naissance à des souriceaux atteints de cancer. Il n'y avait donc pas de transmission des caractères acquis.

En résumé, comme le dit ROUSSY, il semble que *les théories microbiennes* du cancer qui font intervenir, soit un organisme vivant (microbe ou parasite), soit l'action combinée d'un germe filtrable et d'un agent chimique, doivent être abandonnées définitivement. Il semble qu'il faille attacher plus d'intérêt aux *théories cellulaires*. Qu'il soit dû à un principe spéci-

fique ou élaboré dans la cellule elle-même ou qu'il soit causé par une anomalie de la glycolyse cellulaire, le cancer est une maladie de la cellule, peut-être même uniquement du noyau. Et cette perturbation intrinsèque de la vie cellulaire est probablement déclanchée par des agents multiples. De plus, rien ne s'oppose à ce qu'une hérédité de terrain ne joue un grand rôle dans ce mécanisme.

Comme nous venons de le voir, cette question de l'étiologie du cancer est très complexe et loin d'être résolue, chez les souris badigeonnées au goudron. MAISIN signale la présence dans le rein d'un parasite : le *klosiella muris*, décrit par SMITH en 1869.

BONNE le rencontre lui aussi chez les souris porteuses de tumeurs du goudron et avant l'apparition de ces tumeurs, dans le rein, le poumon et la rate.

MOUGNEAU et MAGIMEL décèlent la présence d'une coccidie dans le foie, le rein, l'intestin des lapins badigeonnés et présentant une tumeur.

BORREL, BOEZ et COULON prétendaient avoir découvert dans le cancer du goudron, un protozoaire semblable à une filaire. D'HERELLES et PEYRE déclarent que les tumeurs du goudron ne sont jamais aseptiques. Ils pensent que le goudron n'est pas la cause directe du cancer, mais qu'il favorise la symbiose, bactérie, bactériophage.

ITCHIKAWA n'a jamais trouvé de micro-organismes après les badigeonnages au goudron dans la peau du lapin. Lorsque la peau est sèche, et le goudron bien adhérent, ses propriétés antiseptiques empêchent le développement de tout microbe. Cependant après le

stade de carcinome achevé, quand existe une ulcération, on note à ce niveau l'existence d'un exsudat lymphatique et séreux, excellent milieu de culture pour les microbes. Ces microbes croissent localement seulement, sans réactions inflammatoires des tissus environnants et très rarement avec propagation aux ganglions lymphatiques locaux.

Nous pouvons donc conclure que les microbes ne jouent aucun rôle dans l'origine du cancer expérimental du goudron et ne peuvent avoir qu'un rôle minime, s'il existe, après le stade du carcinome achevé.

Il semble donc qu'il faille rechercher dans le goudron lui-même le corps cancérigène.

Voyons donc, s'il existe, quel est l'agent cancérigène du goudron. Nous avons vu au chapitre II que le goudron était un corps chimique complexe renfermant environ 200 composés connus et qui doit en renfermer plus encore, que ceux-ci sont souvent en proportions et sous des formes très variables. De plus, tous les goudrons ne sont pas cancérigènes. Dès les premiers résultats positifs obtenus avec les badigeonnages au goudron, nombreux furent ceux qui s'appuyant sur les constatations que nous venons de rappeler, recherchèrent dans le goudron le véritable agent de la cancérisation.

1° RÔLE DE L'ARSENIC

BAYET et SLOSSE, étudiant les accidents survenus chez les ouvriers qui manipulent le brai, résidu de distillation du goudron, sont arrivés à cette conclusion,

que les symptômes qu'ils présentaient, ressemblaient à ceux de l'arsénicisme chronique.

JONATHAN HUTCHINSON avait déjà en 1887 attiré l'attention sur les rapports croissants entre certaines dermatoses, comme le psoriasis, traitées par l'arsenic et l'apparition du cancer. De même l'arsenic qui existe dans la suie et dans le tabac fut considéré comme l'agent des cancers du scrotum des ramoneurs et de la langue chez les fumeurs. L'existence d'arsenic dans la bière pourrait être la cause du cancer des aubergistes et des brasseurs. Aussi BAYET attribue-t-il à l'arsenic, l'action cancérigène du goudron. Le cancer du goudron serait un cancer arsénical. Cet auteur se base sur deux ordres de preuves :

1° Arguments cliniques

Il existe une similitude complète entre les symptômes de la maladie du goudron et ceux de l'arsénicisme chronique. Les caractères cliniques du cancer du goudron et du cancer arsénical sont identiques : fréquence de la localisation scrotale, fréquence des cancers multiples, développement sur une kératose.

2° Arguments chimiques

Les recherches de ces auteurs ont montré que l'arsenic existe dans les substances manipulées (Braï-goudron, noir de fumée, etc.). L'analyse décèle sa présence dans les tissus et dans les excréments.

Aussi BAYET croit-il que c'est à l'arsenic qu'est dû le cancer du goudron, de la suie, de la paraffine et des

dérivés d'aniline. Il déduit de cette étiologie une théorie pathogénique que nous avons déjà envisagée.

Tous ces faits ont besoin d'être vérifiés expérimentalement. Il n'existe pas toujours d'arsenic dans le goudron cancérigène, où il n'existe que des traces qui ne donnent pas d'intoxication arsenicale (FIBIGER et BANG). Or, cette intoxication arsenicale est le principe de base de la théorie de Bayet.

Mais selon cet auteur, ces objections sont le résultat dans le premier cas d'analyses insuffisantes. Dans le deuxième, d'une conception erronée : des quantités à peine décelables d'arsenic, répétées suffisamment longtemps, pouvant provoquer une intoxication

Cette théorie arsenicale semblait être confirmée par l'obtention de tumeurs expérimentales, au moyen de dérivés arsenicaux. Mais RAPOSO additionnant au goudron inactivé par lavage de l'anhydride arsénieux n'obtient pas de cancer.

BIÉRICH et MOLLER, puis TEUTSCHLANDER obtiennent des tumeurs avec un goudron ne contenant pas d'arsenic. LEITCH constate que le goudron des usines à gaz cancérigène et le goudron des fours à coke non cancérigène, contiennent cependant la même quantité d'arsenic. De plus DE COULON, au cours d'expériences réalisées avec cinq goudrons différents constate que le goudron du vide contenant le plus d'arsenic est le seul à n'être pas cancérigène. Il semble donc certain que l'arsenic n'est pas l'agent chimique responsable du cancer du goudron.

2° ETUDE DES CORPS COMPOSANT LE GOUDRON

Plusieurs méthodes furent employées pour rechercher l'agent cancérigène du goudron actif.

Première Méthode

Recherche du pouvoir cancérigène des différents composés connus du goudron

Ces composés font partie de trois grands groupes :
a) les phénols; *b)* les aminés aromatiques et les dérivés azotés; *c)* les carbures d'hydrogène.

a) Les phénols. — PÉRICAUD avait fait un rapprochement entre l'action des phénols sur les processus d'oxydation qu'ils inhibent et leur rôle cancérigène possible.

ROBERTSON et BURNETT ont recherché sans résultats, l'action cancérigène de toute une série de dérivés phénoliques sur les tissus.

D'autre part, KENNAWAY a isolé par distillation fractionnée du goudron de houille des huiles phénoliques qui passent à une température de 200° environ. Il n'a pu obtenir de cancer.

b) Rôle des amines aromatiques et des dérivés azotés. — Différentes substances furent expérimentées. Ce sont l'aniline, les dérivés des amines aromatiques (PHILIPSON, MORISS, SZODORAY), le pyrol (BIÉRICHI), l'indol (WACKER et SCHMINKE, BUENGELER), l'acridine (PETIT), le carbazol (MAISIN et COLL, DE COULON).

A part quelques résultats positifs très rares et peu probants, les résultats furent de beaucoup inférieurs à ceux obtenus avec le goudron.

c) *Les carbures d'hydrogène.* — KENNAWAY, DE COULON, MAISIN et leurs élèves firent des recherches avec différents carbures : naphthaline, anthracène, etc., avec des résultats négatifs. Les rares cas positifs peuvent être expliqués par la présence d'impuretés dans le produit employé. Cette méthode avait donc échoué.

Deuxième Méthode

Essai de fractionnement d'un goudron cancérigène dans le but d'en concentrer l'activité sur une des fractions

Nous avons vu que les travaux de JORDAN, NYROP, ROSSET, CROMPER, BLOCH et DREYFUS, DEELMAN, avaient montré que les substances actives passaient, au cours de la distillation fractionnée, entre 370° et 440°. MAISIN estime que le résidu obtenu au-dessus de 350° était plus actif encore. MERTENS et WIDNER sont d'un avis identique.

On rechercha les propriétés chimiques de la substance active, celle-ci est soluble dans la benzine et les solvants de ce type, neutre, ni azotée, ni phénolique et donne un picrate stable (BLOCH et DREYFUS). Cette dernière propriété avait déjà été vue par NORRIS.

On rechercha l'action expérimentale de cette fraction chez l'animal. Dans 100 % des cas, on obtient du cancer et dans 80 % des cas des métastases.

MURRAY traita cette substance par l'éther et par l'alcool, l'extrait éthéré semblant plus actif, DEELMAN d'une part, MAISIN de l'autre, ont épuisé le résidu obtenu au-dessus de 350° pour le benzène, le toluène ou l'acétone. Ils obtinrent ainsi des substances très actives.

De ces expériences, BLOCH et WIDNER tirent les conclusions suivantes (que n'admettent pas PARODI et d'autres auteurs): Les substances cancérigènes sont neutres, liées aux carbures cycliques et stables à température élevée.

Troisième Méthode

Obtention de substances cancérigènes par pyrogénéation de diverses matières premières

Le pouvoir cancérigène n'apparaît que quand la matière première est portée à une température optimale qui est de 850° . Le goudron du vide obtenu à 450° est inactif, ainsi que celui des Haut-Fourneaux obtenu vers 1300° - 1400° .

Cette méthode a surtout été utilisées par les auteurs anglais: KENNAWAY, SAMPSON et ses autres collaborateurs.

KENNAWAY expérimenta d'abord sur l'isoprène qu'il soumet à la pyrolyse à 820° sous un courant d'hydrogène. Avec le goudron obtenu, il constata, par badigeonnages pendant un mois chez la souris, une proportion de 60 % de cancers. Comme ce goudron ne contenait que C et H il est facile de déduire que la substance active est un *carbure d'hydrogène*.

KENNAWAY, avec patience, rechercha les différents goudrons de l'isoprène, du pétrole californien, du charbon, de la peau humaine, du cholestérol, etc. Les goudrons de l'isoprène, du goudron, du pétrole sont d'autant plus actifs qu'on se rapproche de la température optima de 880° . Ensuite ce pouvoir diminue jusqu'à 1250° .

Pour l'acétylène, cette température optima est de 700° , car à une température supérieure il y a dissociation de ce corps en un grand nombre de carbures.

KENNAWAY et SAMPSON obtiennent avec le cholestérol chauffé à 800° un goudron cancérigène. TWORT et FULTON ont traité la térébenthine et le pinène; avec ce dernier produit ils obtinrent une action cancérigène maxima à 850° . Sous forme de picrates cristallins, ils en ont isolé les constituants actifs.

WATSON a confirmé une partie des recherches de KENNAWAY. L'anthracène brut est cancérigène; purifié, il ne l'est plus (KENNAWAY).

Ces travaux grâce auxquels KENNAWAY et ses élèves avaient pensé obtenir l'isolement de l'agent cancérigène n'avaient abouti qu'à l'obtention de goudrons actifs.

Or, un grand nombre de carbures composent les goudrons et les brais, et, pour beaucoup, la constitution chimique nous est inconnue. KENNAWAY avait essayé l'action de nombreux carbures passant à plus de 270° et provenant du goudron.

Avec le chrysène TWORT et FULTON, KENNAWAY eurent des résultats discordants. Nous verrons plus loin l'action qu'il peut avoir. Il semblait difficile par

ces trois méthodes d'arriver à un résultat. Il fallait donc aborder ce problème d'une toute autre façon. Nous avons vu que l'on avait découvert les propriétés chimiques des corps cancérigènes. Aussi HIEGER eut-il l'idée en 1930 de rechercher dans les fractions cancérigènes une propriété physique constante commune et spécifique. KENNAWAY avait émis l'hypothèse que l'agent cancérigène pouvait être un hydro-carbure aromatique à noyau condensé. Or, ces hydro-carbures possèdent la propriété de fluorescer quand ils sont exposés aux rayons ultra-violets. Partant de cette propriété HIEGER rechercha les spectres de fluorescence et ceux d'absorption de composés purs et de mélanges.

Voici les résultats obtenus par HIEGER rapportés par SANNIE et TRUHAUT « Les spectres de fluorescence de nombreuses substances cancérigènes montrent des bandes à des longueurs d'onde de 4000-4180-4400 angströms. Ces bandes sont remarquablement semblables à celles du spectre de fluorescence du 1-2-benzanthracène, sauf leur longueur d'onde absolue. Une étude des spectres de fluorescence d'un grand nombre d'hydrocarbures aromatiques à noyaux condensés montre que le spectre est caractéristique pour les dérivés étroitement reliés d'un hydrocarbure.

Les spectres d'absorption dans l'ultra-violet indiquent aussi, aussi loin que les expériences aient été poussées, une connexion entre une fraction fortement cancérigène (c'est-à-dire la fraction bouillant à 260°-320° sous 14 mm. de Hg à partir de la mixture obtenue par action du chlorure d'aluminium sur la tétra-

hydronaphtaline ou tétraline commerciale) et le 1-2 benzanthracène ».

Travaillant dans cette nouvelle voie en collaboration avec HIEGER qui établissait les spectres de fluorescence, KENNAWAY préparait des substances cancérigènes en faisant agir le chlorure d'aluminium sur l'acétylène, le xylène, la naphthaline, le bromobenzène et la tétraline.

Le spectre de fluorescence du mélange de SCHRÖETER (mélange de substances à point d'ébullition élevé obtenu avec la tétraline) qui s'était révélé très cancérigène, servit de témoin.

KENNAWAY et HIEGER publiant en 1930 les résultats de leurs travaux rapportent que les résultats spectrographiques et biologiques ont été concordants. Chaque produit cancérigène obtenu, ou extrait par solvants du brai, ou séparés sous forme de picrates par distillation ou cristallisation, présentait chaque fois un spectre de fluorescence avec les trois bandes caractéristiques. A toute augmentation de l'action cancérigène, on constatait une exaltation du spectre de fluorescence.

Partant de ces bases HIEGER et KENNAWAY s'adjoignirent un chimiste, COOK, pour isoler du goudron des hydrocarbures présentant le spectre de fluorescence caractéristique et pour réaliser la synthèse de ces mêmes corps.

Les corps qu'ils obtinrent, tant par isolement que par synthèse sont plus ou moins cancérigènes, le plus cancérigène étant le 1-2 benzanthracène, isolé du brai

par HIEGER et dont COOK et HENWETT firent la synthèse.

Ensuite vient le 1-2-5-6 dibenzanthracène isolé par KENNAWAY et dont COOK fit la synthèse.

Le 5-6-cyclopenteno-1,2 benzanthracène très actif lui aussi n'a pu être isolé du goudron, c'est un produit de synthèse de COOK.

Nous ne voulons pas entreprendre ici un résumé des remarquables travaux de chimie organique pure de COOK et de ses collaborateurs.

L'idée de départ de COOK était d'essayer l'action d'hydrocarbures purs, à structure connue ayant le même spectre de fluorescence que des mélanges cancérogènes de composition inconnue.

Il constate que ce n'est cependant pas le spectre de fluorescence lui-même qui est en jeu dans une action cancérogène spécifique puisque certains corps définis donnent un spectre identique sans être cancérogène.

Comme nous le verrons plus loin le dibenzanthracène et autres hydrocarbures (isolés du brai, ou de synthèse) donnent un pourcentage de tumeurs inférieur à celui obtenu après badigeonnages avec certains goudrons. COOK en conclut qu'il doit exister des corps, à pouvoir cancérogène plus actif.

Le but principal que se proposa COOK fut de définir les conditions moléculaires nécessaires à l'apparition du pouvoir cancérogène et d'établir une relation entre la formule et le pouvoir cancérogène.

Le résultat de ces travaux de chimie pure est que le pouvoir cancérogène dépend d'un type particulier

de configuration moléculaire: Les trois principaux produits cancérigènes occupant la position 6.

Voyons maintenant les résultats qui furent obtenus par l'expérimentation sur l'animal de ces différentes substances.

HIEGER, KENNAWAY, BURROWS, ont expérimenté ces produits en solution dans le benzène en pratiquant des badigeonnages aux souris, ils obtinrent des cancers épithéliaux dans une proportion de 30 % dans un délai de 64 à 442 jours avec métastases dans les ganglions et dans les poumons, dans un certain nombre de cas.

Ces mêmes auteurs pratiquèrent ensuite des injections du 1-2-5-6 dibenzanthracène dissous dans la partie de saindoux fusible à 37°. Ces injections furent pratiquées tous les 15 jours dans le flanc des souris et des rats à raison de 1/2 cm³ contenant 1 à 2 milligrammes d'hydrocarbure. Ils obtinrent des tumeurs sarcomateuses dans une proportion de 30 % en 8 à 10 mois.

BURROWS encore, a recherché l'action de ce même produit dissous, à raison de 4 milligrammes par cm³, dans du lard fusible à 37°, en injection dans les muscles pectoraux de la poule. Il obtint une tumeur sarcomateuse avec métastases pulmonaires, hépatiques et ovariennes.

PEACOCK reprenant ces expériences en plus grand, les confirme. Il constate de plus une analogie entre l'action du goudron et du dibenzanthracène.

Enfin MAISIN et LIÉGEOIS ont isolé en Belgique du 1-2-5-6 dibenzène anthracène. Ils obtinrent des tu-

meurs en un temps plus court que les auteurs anglais. Dans une deuxième série d'expériences avec le 1-2 benzopyrène, ils constatèrent que le pouvoir cancérigène de ce corps s'est montré bien plus élevé que celui des goudrons et autres agents cancérigènes connus. Ils obtinrent même des cancers très précoces, plus précoces qu'avec le benzopyrène anglais qu'ils s'étaient procuré. Ils constatèrent que les benzopyrènes Belge et Anglais n'ont pas tout à fait les mêmes caractéristiques physico-chimiques, cela nous laisserait supposer que nous n'avons pas affaire à des corps purs.

POURBAIX a recherché l'action du dibenzène anthracène sur la respiration de la cellule normale; à dose très faible, cet hydrocarbure diminuerait l'intensité respiratoire du foie et celle du cerveau (mesurée *in vitro*); ce pouvoir inhibitif de ce corps étant plus fort pour le cerveau que pour le foie. Les lipoides du tissu cérébral facilitent la diffusion et la pénétration dans la cellule.

Enfin il remarqua que des doses fortes sont moins actives que des doses faibles.

Signalons encore les travaux de BARRY et COOK, sur l'action du cyclopenteno-benzanthracène et du chrysène dissous dans une solution de graisse de lard en injections sous-cutanées chez le rat et la souris.

Si le cyclopenteno-benzanthracène a donné des sarcomes fusocellulaires, le chrysène s'est révélé très peu cancérigène.

Enfin ces auteurs ont envisagé l'action du solvant. Les hydrocarbures sont presque toujours insolubles

dans l'eau. Ils sont solubles dans la pyridine, le benzène, etc., mais ces corps irritants peuvent provoquer eux-mêmes des tumeurs. De même, quoique plus rarement, les graisses et le lard. BERENBLUM puis COOK ont réussi à obtenir des solutions colloïdales de ces hydrocarbures.

Comme le pensent les auteurs anglais, il n'est pas nécessaire de pousser plus avant les investigations sur les propriétés productrices du cancer par le goudron. Il semble que l'on se soit engagé dans une voie nouvelle, donnant l'espoir de pouvoir déterminer par synthèse un corps chimique pur capable de provoquer en un temps fixé, une prolifération cancéreuse. Malheureusement, malgré les travaux anglais dont nous venons de parler, il ne semble pas que ces corps nous donnent des résultats supérieurs à ceux obtenus avec le goudron. WATSON même leur attribue un pouvoir cancérigène inférieur à celui du goudron. A notre avis, c'est vers la recherche d'un corps cancérigène de formule moins complexe que l'on devrait se diriger.

Il nous semble utile, malgré que ce soit en dehors du cadre que nous avons fixé à notre travail, de parler ici, succinctement tout au moins, de la nouvelle orientation que les auteurs anglais ont donnée à leurs travaux. Comme le dit SANNIÉ, leurs découvertes sont « susceptibles », peut-être, d'éclairer d'un jour nouveau le mystère de l'étiologie du cancer.

COOK, DOODE et HEWETT ont observé que les hydrocarbures les plus cancérigènes le: 1-2-benzopyrène, le 5-6-cyclopenteno-1-2-benzanthracène et enfin le

1-2-5-6-dibenzanthracène (mais modifié) possédaient des propriétés œstrogènes.

Il y aurait entre ces substances et les hormones œstrogènes, des relations très étroites, non seulement entre leurs propriétés physiologiques, mais aussi entre leurs compositions chimiques. Or, COOK, observe que l'hormone femelle, qui est produite dans l'ovaire et règle probablement le développement des caractères femelles d'autres parties du corps, est un condensé cyclique qui est étroitement lié en structure moléculaire à quelques autres composés du corps: cholestérols et acides biliaires (ainsi qu'à la vitamine D, aux poisons cardiaques, hormone mâle selon SANNIÉ).

Il existe donc des relations étroites entre les hydrocarbures cancérigènes isolés du goudron et l'hormone femelle, les stérols et les acides biliaires.

Ces composés naturels pourraient donc être transformés en substances productrices du cancer, par transformation dans les processus chimiques normaux (KENNAWAY et COOK). Or, HASLEWOOD sous la direction de COOK a réalisé *in vitro* la transformation d'un des acides biliaires, en un composé producteur de cancer. Un composé intermédiaire de cette transformation était le dehydronorcholène qui par deshydrogénation était transformé en méthyl-cholanthrène. Ce corps, dont la formule a des relations très étroites avec le cyclopenteno-benzanthracène, a été expérimenté chez la souris. Des badigeonnages d'une solution de méthyl-cholanthrène furent faits deux fois par semaine à 20 souriceaux. Au bout de 180 jours, 18 animaux présentaient des tumeurs.

Par des réactions chimiques que l'organisme peut réaliser : réductions, deshydratation, deshydrogénation, COOK et HASLEWOOD ont donc pu obtenir un corps pur cancérigène, d'un corps existant normalement dans l'organisme.

Or, on sait (LÆWE et ENGEL) que les tissus cancéreux renferment une quantité anormale de substance œstrogène.

D'autre part le cholestérol du sang subit une diminution assez forte en traversant une tumeur (ROFFO). Il y aurait possibilité d'un processus de désintégration en rapport avec la division cellulaire, comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent.

Aussi peut-on se demander avec DOODS et COOK « si la genèse des tumeurs malignes n'a pas quelques rapports avec une déviation du métabolisme qui aboutirait à la production de ces substances aromatiques fortement condensées, dont les propriétés néoformatives sont si mystérieuses et qu'une simple deshydrogénation du cholestérol accompagnée de cyclisation suffirait à produire ».

Les découvertes de « l'Institute of the cancer Hospital » permettent donc une orientation nouvelle des recherches sur l'étiologie du cancer.

CHAPITRE IX

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous voici au terme de notre travail. Nous avons lu plus d'un millier de notes ou d'ouvrages et il nous est arrivé parfois devant cette quantité de documents et les résultats souvent décevants, souvent négatifs, de douter de l'utilité de toutes ces recherches.

La justesse de cet axiome « il faut travailler beaucoup pour obtenir peu » n'est que trop vraie. Essayons donc de dégager, d'abord ce qui est acquis, ensuite et enfin les hypothèses de travail que l'on peut en déduire.

La cancérisation expérimentale par le goudron a permis :

1° De donner aux savants un moyen simple, peu coûteux et constant d'obtenir un cancer expérimental proche du cancer humain.

2° La mise au point de la question des états précancéreux mal connue jusque là.

3° D'étudier et de déterminer l'histogénèse des proliférations épithéliales bénignes et malignes.

4° D'envisager la possibilité d'une guérison spontanée du cancer.

5° D'étudier divers facteurs pouvant modifier l'évolution des tumeurs.

En particulier, de mettre en valeur l'action du facteur terrain, de l'hérédité, de la stimulation des organes de défense de l'organisme.

6° A un point de vue négatif l'écroulement de nombreuses théories pathogéniques et étiologiques, à un point de vue positif d'élaborer ou de confirmer certaines hypothèses.

7° Enfin par la détermination des agents cancérogènes du goudron, de leurs propriétés physiques et de leur composition chimique, d'en tirer des déductions expérimentalement confirmées, sur la genèse et sur l'étiologie du cancer.

Comme nous l'avions indiqué dans notre introduction, nous avons esquissé un travail d'ensemble sur la cancérisation expérimentale par le goudron et ses dérivés. Mais ce sujet si vaste déjà cependant est loin d'être épuisé. Il nous fournit encore de nombreuses bases de travail. On a envisagé deux pôles opposés : le terrain, le goudron. L'étude décevante du goudron et de sa qualité cancérigène fut abandonnée vers 1925, au profit de l'étude du terrain et des facteurs qui l'influencent. Depuis 1930, les auteurs anglais ont rendu, un intérêt considérable à l'étude des composés du goudron et sont arrivés à des résultats très intéressants qui, et c'est assez curieux, donnent une importance nouvelle à l'action du terrain et aux troubles du métabolisme.

Le champ d'investigation est donc vaste. Les recherches s'ajouteront aux recherches et c'est petit à

petit, par des travaux méthodiques et longuement muris dans « le silence des laboratoires » que l'on s'acheminera d'une marche sûre vers l'élucidation du problème du cancer.

Ce problème si complexe exige des connaissances variées: cliniques, biologiques, physico-chimiques, physiologiques, anatomo-pathologiques, etc. Toutes doivent s'associer, converger vers le même but. Les résultats obtenus à Londres par l'Institut of the Cancer Hospital Research, sont encourageants, et c'est un bel exemple de ce que peut faire l'étroite collaboration de savants de disciplines différentes.

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Nous avons réalisé trois sortes d'expériences :

- 1° Injections sous-cutanées de goudron ;
- 2° Injections intra-hépatiques de goudron ;
- 3° Injections intra-péritonéales de goudron.

1° Il a été pratiqué des injections de goudron chauffé dans les flancs de deux lapins âgés de trois mois environ. La première injection a été faite le 8-1-1934. Ces injections furent renouvelées tous les jours pendant six jours.

Dès le quatrième jour, était apparue chez le lapin n° 1, une masse arrondie située dans le flanc droit à contours limités, relativement mobilisable, de consistance assez dure. Au niveau de toutes les injections, on constate, 5 à 6 jours après cessation des injections, la présence de masses plus ou moins importantes qui augmentent les jours suivants. La prolifération la plus importante restant celle constatée la première : Elle atteint le volume d'une mandarine.

L'état général des deux lapins reste bon.

Deux biopsies de petites masses accessoires sont pratiquées le 27-1-1934, et le 16-2-1934. On trouve des nappes de goudron non résorbé. Microscopiquement, nous trouvons du tissu de réaction inflammatoire et de nécrose.

Les lapins sont conservés pendant plus d'un an.

Les masses accessoires se sont résorbées ; n'ont persisté que la grosse masse du lapin n° 1 doublée d'une plus petite masse. Cette masse principale a le volume d'un œuf de poule.

Le 5 avril 1935, on décide de sacrifier les deux animaux. Ceux-ci sont pesés : Ils ont augmenté d'un kilogramme environ depuis le début des expériences.

Chez le lapin n° 2, pas de nodules: seulement présence de goudron en nappe, non resorbé.

Chez le lapin n° 1, grosse masse pesant 60 gr. qui n'est pas adhérente aux plans profonds. Les ovaires sont hypertrophiés.

Les examens histologiques des masses du lapin n°1 et des différents organes: Foie, Rate, Rein, Surrénale, Ovaires sont pratiqués.

Au centre de la prolifération, nous avons trouvé du tissu de mortification entourant des nappes de goudron. A la périphérie, réaction fibreuse assez intense avec nombreux lymphocytes et quelques cellules géantes, macrophages, ayant parfois phagocyté des particules du goudron.

L'examen histologique de la masse accessoire a révélé, au centre, la présence d'un tissu de nécrose sans éléments cellulaires vivants; à la périphérie, une réaction inflammatoire atone (sans cellules): l'ensemble formant un pseudo-kyste.

Les petites nappes de goudron situées à l'intérieur et ainsi enkystées, sont sans action sur les tissus de l'animal.

Les examens histologiques n'ont rien révélé au niveau du Foie, des Surrénales, des Reins. Au niveau de la Rate, nous avons constaté la présence de nombreuses petites suffusions sanguines avec par place destruction et transformation du pigment sanguin.

Au niveau de l'ovaire, très importante augmentation de volume: nous avons trouvé des kystes folliculaires et une très forte hypertrophie de la glande interstitielle. En conclusion, il semble que le goudron a eu une action générale assez intense (Rate-Ovaire), mais que localement nous n'avons eu qu'une réaction inflammatoire banale. Au bout de 15 mois, nous n'avons aucune ébauche de transformation néoplasique.

2° Les injections intra-hépatiques furent tentées chez deux lapins. Il fut pratiqué, après anesthésie, une boutonnière dans l'hypochondre droit. Par cet orifice, on pratiqua une injection dans les lobes droit et gauche. Les divers plans sont ensuite suturés au Cattgut.

Le lapin n° 1, meurt 4 jours après. A l'autopsie une partie du Foie est nécrosé.

Le deuxième lapin présente une ulcération au niveau de la plaie opératoire avec forte induration au pourtour, qui disparaît au bout de quelques jours. L'état général reste bon. L'animal meurt quatre mois plus tard, d'une affection intercurrente.

3° Nous avons essayé enfin des injections intra-péritonéales de goudron pur chauffé. Les injections sont faites à raison de deux par semaine. Commencées le 23-3-1934, elles sont interrompues le 7-11-1934 après 70 injection. L'animal a augmenté de poids. Cet animal est mort subitement environ deux mois après cessation des injections.

CONCLUSION

Nous accordons bien volontiers que ces expériences sont incomplètes. Un fait domine: l'impossibilité d'obtenir, même chez des animaux suivis pendant 15 mois, une néoplasie par le goudron au niveau des tissus conjonctifs du derme. Ces expériences négatives confirment l'affinité du goudron (en particulier pour le tissu épidermique) pour certains tissus seulement.

BIBLIOGRAPHIE

- AKAGI. — Nippon. Fujinka, Gaku. Zasshi. *In de Gynécologie du Japon*, t. XII, n° 1.
- AKAMATSU. — *Gaun.*, t. XIII, n° 2, 1919.
- AKIMOTO (K.). — Versuche zur Erzeugung einer allgemeinen Geschwulst disposition. *Zeitsch. f. Krebsf.*, 1929-1930, n° 4, p. 428-448.
- ANARDI (T.). — Sur les méthodes de Kotzareff et de Bittmann, dans le cancer du goudron. « *Les néoplasmes* », Paris, 1928, 7, n° 2, p. 65-80.
- APPELMANS. — Les épithéliosarcomes. *Archives internationales de Médecine expérimentale*. Liège, 1927, 2, n° 2, p. 191-202.
- BABÈS (A.). — Cancer du goudron précoce chez le lapin apparu le treizième jour après le commencement des badigeonnages. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du cancer*. Paris, 1928, n° 8, p. 605-608.
- Die Entwicklungstufen der Epithelveränderungen, welche den Teergeschwülsten der Haut vorausgehen. *Zeitsch. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1929, 28, n° 6, p. 533-544.
- Tumeur cartilagineuse de l'oreille du lapin parue à la suite de badigeonnages au goudron. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*. Paris, 1929, 18, n° 1, p. 106-110.
- Les injections sous-cutanées de goudron chez le lapin. *Bull. de l'Ass. fr. p. ét. du cancer*. Paris, 1929, 18, n° 1, p. III-III4.
- Gaucherähnliche Milzveränderungen bei Teerpinsehnungen der Kanninchenhaut. *Virchows Archiv.*, Berlin, 1929, n° 2, p. 411-417.

- Sur les cellules fusiformes de l'épithélium pavimenteux stratifié semblables aux fibroblastes. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1929, 18, n° 3, p. 280-284.
- Atypies épithéliales chez le cobaye consécutives aux badiageonnages au goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1929, 18, n° 5, p. 406-409.
- Sur la localisation du cancer du goudron chez le lapin. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1929, n° 2, p. 206-209.
- Les lésions du poumon chez le lapin consécutives aux badiageonnages au goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1929, 18, n° 4, p. 328-333.
- L'action primitive ou immédiate du goudron sur les tissus et ses rapports avec les processus prolifératifs du goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, mars 1929, 18, p. 876-879; avril 1929, 18, p. 328-333.
- Les modifications de l'hypophyse consécutives aux badiageonnages et aux injections de goudron. *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1929, n° 8, p. 723-726.
- Durch Terpinselung bedingte Hautveränderung bei Kaninchen die der Darischen Krankheitähnlich ist. *Arch. dermat., und syph.*, 15, 657-666, 1929.
- Les lésions de la rate semblables à celles de la maladie de Gaucher, obtenues par les injections de goudron chez le lapin. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 18, p. 718-722, nov. 1929.
- Les lésions du thymus chez le lapin, consécutives à l'intoxication par le goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, nov. 1929, 18, p. 675-687.
- Thymus et cancer du goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris 1930, t. 103, p. 165.
- Thymus et thyroïde. *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, t. 103, p. 168.
- Thyroïde et cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 1, p. 100-108.

- Cancer précoce du goudron de l'oreille du lapin avec pénétration des éléments cancéreux dans les vaisseaux. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 2, p. 162-167.
- La rate chez les lapins avec cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, 3, p. 232-237.
- L'ovaire chez les lapins badigeonnés au goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 4, p. 322-326.
- De la nature des lésions de la rate chez les lapins goudronnés, semblables à celles de la maladie de Gaucher. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 4, p. 327-330.
- Les modifications des formations lymphatiques de la rate chez les lapins avec cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 9, p. 765-784.
- Arrêt de la croissance obtenue chez le lapin par les injections de goudron. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, septembre 1930, XXVIII, p. 567-578.
- BABÈS (A.) et PANTZU-LAZARESCU (Mme). — Les lésions du foie consécutives aux badigeonnages au goudron des oreilles des lapins. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, février 1929, 18, p. 210-214.
- BABÈS (A.) et SERBANESCO (L.). — Etude sur l'action à distance du goudron dans la production des lésions prolifératives et du cancer du goudron. *C. R. de la Soc. de Biol.*, Paris, 1928, 99, n° 23, p. 432-434.
- Sur le mécanisme de production du cancer précoce du goudron chez le lapin. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1928, 17, n° 7, p. 509, 511.
- Cancer du goudron précoce chez le lapin. *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, mai 1928, 17, n° 5, p. 324-330.

- Cancer du goudron obtenu, chez le lapin, par le goudron de Roumanie. *C. R. Soc. de Biologie*, XCVIII, 1928, p. 1367.
- Guérison spontanée du cancer précoce du goudron chez le lapin. *C. R. de Biol.*, XCVIII, 1928, p. 1459.
- Cancer du goudron et verrue du goudron chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVIII, 1928, p. 1642.
- Les modifications morphologiques du sang chez le lapin à la suite des injections de goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, février 1929, 18, n° 2, p. 204.
- Etude comparative des lésions par brûlures chez des lapins normaux et chez des lapins badigeonnés au goudron. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1931, t. XX, p. 391.
- Modifications du foie chez les lapins ayant fait un cancer du goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour étude du Cancer*, Paris, 1931, t. XX, n° 6, p. 420-429.
- BABÈS (A.), SERBANESCO (L.) et TALN (A.). — Lésions précoces de la peau de l'oreille chez le cobaye, produites par le badigeonnage au goudron. *C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1929, 99, n° 26, p. 904-906.
- BADILE (P.-L.). — Sul cancro da catrame delle vesicole spermatiche *Tumori. Milan*, 1927, XIII, n° 1, 2, p. 1-41.
- Sull'azione del catrame nel cicco dei ratti albin. *Tumori*, Milan, 1929, XIII, n° 2, p. 129-138.
- BANG (F.). — Démonstration expérimentale d'un temps de latence dans l'éclosion des tumeurs malignes. *C. R. Soc. fr. de Biologie*, Paris, t. 84, n° 2, p. 754, 1922.
- Processus histobloques au cours de l'évolution du cancer du goudron chez les souris blanches. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 757.
- Au sujet d'une démonstration expérimentale d'un temps de latence dans l'éclosion des tumeurs malignes. *Congrès du Cancer d'Amsterdam*, 1922.
- A propos du cancer du goudron. *Congrès du Cancer*, Strasbourg, 1923, II, p. 62.
- Bidrag til studier af Kraftefygdommens Klinik og Pathogenese. Thèse de la Faculté de Médecine de Copenhague, 1924.

- Chemotherapy in experimental cancer. Report of the intern conference on cancer, Londres: 17 au 20 juillet 1928, p. 211.
- Essai de rapprochement entre les expériences du cancer du goudron et celles du cancer des cicatrices et contribution à l'étude de ce dernier. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1928, XVII, n° 9, p. 669-696.
- BANG (F.) et GULDBERG (G.). — Sur les processus locaux dans la cancérisation. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, nov. 1933, XXII, n° 8, p. 631-642..
- BARNEWITZ (J.). — Die Künstliche Erzeugung von Krebs bei Mäusen durch Einwirkung von Steinkohlenpech. *Deutsche Medezinische Wochenschrift*, Leipzig, 1928, LIV, n° 28, p. 1162-1164.
- Observations sur l'influence du charbon et du goudron minéral sur l'organisme humain et études expérimentales sur l'action du goudron chez les souris blanches (cancèr du goudron). *Dermatologische Wochenschrift*, t. LIV, nov. 1928, p. 382.
- BARRY (G.) et COOK (J.-W.). — A Comparaison of the action of some polycyclic aromatic hydrocarbons in producing tumours of connective tissue. *American Journal of Cancer*, 1934, t. 20, n° 1, p. 58-69.
- BAUER (E.). — Théoretische und experimentelle Untersuchungen über die Entstehungsbedingung des Carcinoms. Zugleich ein Beitrag zur Frage des Konstitutionellen Momentes. *Zeitschr. f. Krebsf*, Berlin, 1923, vol. XX, p. 358.
- BAYET (A.). — Cancer du goudron et cancer arsenical. *Le Cancer*, Bruxelles, t.I, p. 5, 1923.
- Rôle de l'arsenic dans le cancer du goudron. Congrès du Cancer, Strasbourg, 1923, II, p. 15.
- BAYET (A.) et SLOSSE. — L'intoxication houillère arsénicale. *Bull. de l'Académie royale de Médecine de Belgique*, série IV, t. XIX, n° 4.

- BECK (S.). — Experimentelle Erzeugung einer Disposition zum Teerkrebs an Tieren. *Zeitschr. f. Krebsf.* Berlin, 1927, XXIV, n° 3-4, p. 278-284.
- BEGG (A.-M.). — The dissemination of Tar Cancer in Mice. Eighth. scientific Report of the imperial Cancer Research Fund. London, 1923, p. 57.
- BERBERICH. — Experimentelle Erzeugung von Tumoren am Ohr an der Nase, den Nebenhöhlen, und der Parotis. *Zeitschr. f. Hals*, Berlin, 1932, XXXI, n° 2, 5, p. 343-345.
- BERENBLUM (I.). — The modifying influence of dichloroethylsulphide on the induction of tumours in mice bytar. *Journal of Path. and. Bact.*, Edimbourg, 1929, XXXII, n° 3, p. 425-434.
- Tumour formation following freezing with carbondioxide snow. *Brit. Journ. exper. pathol.*, Londres, 1929, X, p. 179.
- Further investigations on the induction of tumours with carbon dioxide snow. *Britsch. Journ. experiment. Pathol.*, Londres, 1930, XI, p. 208-211.
- Experimental induction of tumours with blastfurnace tar. *Lancet*, Londres, 1930, 219, n° 5599, p. 1344-1346.
- The anti-carcinogenic of dichlorodiethylsulfide (Mustard gas). *Journ. Pathol. and. Bacteriol.*, Londres, 1931, XXXIV, n° 6, p. 731-746.
- Note on a stable suspension of dibenzanthracene in water. *Lancet*, Londres, 1932, 223, n° 5699, p. 1107.
- BERGER (T. VON). — Produzione epitheliomatosa epibulbare di origine chimica. L'épithélioma da catrame. *Bulletino d'oculistica*. Florence, 1930, IX, n° 5, p. 419-429.
- BERGHOF (W.). — Ueber organveränderungen bei Mäusen nach Teerpinsehung. *Zeitschr, f. Krebsf*, Berlin, 1928, XXVI, n° 6, p. 468-491.
- BERNARD (J.). — Nouvelles études expérimentales sur les syndromes érythro-leucémiques provoqués par le goudron. *Soc. fr. d'Hématologie*, séance du 5 juillet 1934 in « Le Sang », n° 8, 1934.

- BERNUCCI (F.). — Della innervazione delle cicatrici da catrame. *Giorn. ital. di Dermat. et Sif.*, 71, 1706-1707, janvier 1931.
- BETTAZZI (G.). — Produzioni epitheliali sperimentali da catrame del bacinetto e dell-uretere. *Giornale r. accad. med. di Torino*, 1932, 95, n° 7-9, p. 182-192.
- BIERICH (R.). — Ueber biologische Probleme in der geschwülstforschung. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1921, t. XVIII, fasc. 1 et 2, p. 59-72.
- BIERICH und MOELLER. — Bemerkungen zur experimentellen Erzeugung von Teercarcinoom. *Münchener Med. Wochenschrift*, n° 24, 1921, s. I. 361.
- BITTMANN (O.). — Zur Frühentstchung des Teercarcinoms an Kaninchenohren. *Zeitsch. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1925, v. XXII, p. 278.
- BITTMANN (O.) et GOLDFEDER (A.). — Unsere auf experimentellen Wege gewonnenen Erfahrungen über bosartige geschwülste. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1929, XXVIII, n° 3, p. 228-240.
- BLOCH (B.). — Zur Chemie und Biologie des experimentellen Teerkrebses. Congrès du Cancer d'Amsterdam, 1922.
- Zum Begriff und Wesen der Präkanterose. *Dermatol. Wochenschr.* Leipzig, 1930, IX, n° 32, p. 1164-1171.
- BLOCH (B.), DREYFUS (W.). — Production expérimentale de carcinomes avec métastase ganglionnaire et pulmonaire par contact du goudron. *Schweiz. Mediz. Woch.*, t. II, 10 nov. 1921.
- Ueber die experimentelle Erzeugung von Carcinomen mit lymphdrüsen und Lungen metastasen durch Teerbestandteile. *Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift*, Bâle, 1924, n° 45.
- BLOCH et STAUFFER. — Action du goudron cancérigène sur l'ovulation et sur la descendance. *Klinische Wochenschrift*, n° 27, 8 juillet 1933.
- BLUM (P.), BRALEZ (J.) et DE VADDER. — Epithélioma du goudron. *Société de Dermat. et de Syph. de Paris*, 14 nov. 1929.

- BLUMENTHAL (L.). — Experimentelle Vorstudien zu der Frage: Lässt sich die permeabilität der ober Haut für Teer durch Entfettung steigern und so die Erzeugung von Hautkrebs fördern? *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1923, vol. XX, p. 1.
- BLUMENTHAL (F.). — Ueber Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. *Zeitschr. f. Krebefs.*, Berlin, 1928, XXVII, n° 1, 2, p. 26-59.
- BOIVIN (A.). — Insuline et cancer experimental du lapin. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, août 1927, 97, n° 25, p. 809-811.
- BOMMER (S.). — Die bisherigen Ergebnisse der experimentellen ätiologischen Geschwülstforschung. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1922, t. VIII, p. 303.
- BONNE (C.). — Klossiella muris, parasite des souris badigeonnées au goudron. *C. R. de la Soc. de Biol. de Paris*, 1925, t. XCII, p. 1190.
- Cancer avec métastases obtenu par badigeonnage au goudron du dos de lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 906.
- Sur la présence de papillomes sur les muqueuses d'animaux badigeonnés au goudron. *C. R. Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 907.
- Teerkranker von de rughind bij het konijn. *Med. tijdschr. v. Geneesk.*, Raarlem, 1927, n° 11, p. 318-321.
- Ueber Geschwülste bei Teertieren. *Zeitschr f. Krebsforsch.*, Berlin, 1927, 25, n° 1, p. 1-22.
- Gezwollen von de lip, den moud, de maag en de loragen bij geteerde muizen. *Med. tijdsch. v. Geneesk.*, Haarlem, 1927, n° 25, p. 3314-3316.
- BONNE (C.), LODDER (J.). et STREEF (C.-M.). — Teerkranker bij apen. *Méd. Tijdschr v. Geneesk.*, Haarlem, 1930, 5, n° 14, p. 1727-1744 et *Zeitsch. f. Krebsf.*, Berlin, 1930, 32, n° 3, p. 310-326.
- BONNE (C.) et STOEL (G.). — Cancers des poumons et de l'intestin chez les souris badigeonnées au goudron. *C. R. de*

- la Soc. de biol. de Paris*, 13 mars 1926, t. XCIV, p. 649-650.
- Invloed van radium of de outwickkelingsstadiën van het terrcarcinom. *Med. tijdsch. v. Geneesk.*, Haarlem, 1927, n° 6, p. 603-609.
- BORREL (A.), BOEZ (L.) et COULON (A.). — Cancer du goudron chez la souris. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. LXXXVIII, p. 402.
- BORST (M.). — Infektion und Geschwülste. *Münch. und Woch.*, 1928, 75, n° 1, p. 11-13.
- BORZA (J.) et MELLY (B.). — Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Krebsdisposition. *Virchow's Archiv.*, Berlin, 1926, 262, n° 1, p. 275-285.
- BOUCIN (C.) et GUÉRIN (M.). — Etude comparative des lésions par brûlures chez des lapins normaux et chez des lapins badigeonnés au goudron. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1931, XX, n° 6, p. 391-405.
- BONSER (G.-M.). — Tumours of the skin produced by blast furnace tar. *The Lancet*, Londres, 9 avril 1932, 222, n° 5.667, p. 775-776.
- BRALEZ (J.) et BLUM (P.). — L'épithélioma du goudron. Etude clinique et expérimentale. *Arch. de dermato-syph. de la clinique Saint-Louis*, t. II, fasc. III, sept. 1930, p. 496-509.
- BRANCATI (R.). — Tumori sperimentali. *Atti. soc. ital. Chirurgia*, Rome, 1927, p. 569-596.
- BRANCATI (R.). — Azione della colesterina e della saponina sullo sirluppo dei tumori sperimentali. *Boll. ed. Atti della R. Accademia Medica*, Rome, 1928, 54, n° 7, 9, p. 198-200.
- BRANDT (M.). — Blastomartige Systemerkrankung des Kaninchens nach Teerung. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* Berlin, 1928, 27, n° 5, p. 417-428.
- Experimenteller Leberkrebs beim Kaninchen. *Verh. Atsch. path. ges.*, Berlin, 1928, p. 282-387.
- BUNGELER (W.). — Die experimentelle Erzeugung von Leukämie alenkämischen myelosen lymphadenomen und lym-

- phosarkom. *Klinische Woch.*, Berlin, 26 nov. 1932, XI, n° 48, p. 1982-1984.
- BURROWS (M.-T.). — Studies on the nature of the growth stimulus in cancer. *Journal canc. res.*, Lancaster, 1926, X, n° 2, p. 229-250.
- Nesoblastics tumours following intraperitoneal injections of 1-2-5-6-Dibenzanthracène in a fatty medium. *Proc. Royal Soc. (série B)*, Londres, 1932, n° 771, p. 238-247.
- A spindle, celled tumour in a fovea following injection of 1-2-5-6-Dibenzanthracène in a fatty medium. *Amér. Journ. of Cancer*, New-York, 1933, 17, n° 1, p. 1-6.
- BURROWS (M.), HIEGER (I.) et KENNAWAY (E.-L.). — The experimental production of tumours of connective tissue. *Ame. Journal of Cancer*, New-York, 1932, XVI, n° 1, p. 57-67.
- BUSCHKE (A.) et LANGER (E.). — Tumorartige Schleimhautveränderungen in Vormagen der Ratten in folge von Tee-reinwirkung. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin 1923, vol. XXI, p. 1.
- CAILLAUX (F.) et JUSTER (E.). — Au sujet de la communication de MM. Sannié et Truhaut: « Les agents chimiques cancérogènes ». *Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*, Paris, février 1934, XXIII, n° 2, p. 128-130.
- CALLIGARIS (E.). — Carcinoma da catrame. *Il cancro*, Turin, 1931, n° 11, n° 4, p. 327-332.
- CALVANICO (R.). — Contributo alla conescenza del cancro da catrame. *Il Morgagni*, Naples, 1930, 72, n° 18, p. 831-849.
- CARDIN (A.). — Sulle formazioni neoplastiche sperimentali della cute e delle mucose. *Boll. Soc. Ital. biol. speriment.*, Naples, 1932, VII, n° 3, p. 1156-1158.
- CARMONA. — Action du goudron soumis aux rayons roentgèniens. *La clinica chirurgica*, n°s 7-8, juillet-août 1933.
- CARMONA et GRASELLINO. — Sur l'action oncogène du goudron soumis à divers traitements physiques. *La Clinica Chirurgica*, n°s 7-8, juillet-août 1933.

- CARREL (A.). — La résistance à la formation du sarcome. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1925, t. XCIII, p. 10.
- La genèse des sarcomes. *C. R. Soc. de biol. de Paris*, 1925, t. XCIII, p. 1493.
- Des facteurs nécessaires à la genèse du sarcome. *C. R. de la Soc. de biol., ibid.*, p. 1493.
- Un sarcome du goudron de faible malignité et transmissible par son extrait filtré. *C. R. de la Soc. de biol. de Paris*, 6 février 1926, t. XCIV, p. 338.
- CASABONA (E.). — Contributo allo studio del cosiddetto cancro da catrame dell'utero e della genesi della cellula deciduale. *Ann. Istituto Maragliano*, Gênes, 1931, I, n° 3, p. 123-144.
- CASTELFRANCO (U.). — Osservazioni sperimentali sui tumori da catrame. *Riv. di path. sper.*, VIII, p. 140-157, 1932; *Ibid.*, 1931, VIII, p. 140-155.
- CASTIGLIONI. — Cancri sperimentali da stimoli chimici e fisici associati. *Boll. Soc. biologia speriment.*, Naples, 1927, n° 6, p. 636-642.
- CHABAD (L.-M.). — O deïstiri Kamennoougolnoy smoly na slisistonijon geloudka beloy mychy. *Vestnik roentgenologii*, Leningrad, 1927, V, n°s 2-3, p. 165-170.
- Kamennoougolnaija smola kak konzerogennyi agent pri wedeniji yeye y pryamonijon kischton beloiji mychy. *Vestnik roentg. i radiol.*, Leningrad, 1927, V, n°s 2-3, p. 171-179.
- Ki vopros on ob ofonkloliakh pred gelondk on mycheï. *Vestnik roentg. i radiol.*, Leningrad, 1928, VI, n° 3, p. 223-232.
- CHAHOVITCH. — La glycémie protéidique dans le cancer expérimental du goudron chez le lapin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. C, p. 58, 1929.
- La splénectomie et le cancer expérimental du goudron chez le lapin. *Bull. de l'Acad. des Sciences de Belgrade*, 1929.
- CHALDIN (S.). — Künstliche Prädisposition zum Teerkrebs. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1930, XXXI, p. 545-556.

- CHOLDIW (S.). — Teergeschwülste bei Hühnern. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1927, XXV, n^{os} 2-3, p. 235-246.
- CHOLEWA (J.). — Ueber den Teerkrebs der Haut der weissen Ratte. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1929, XXX è n° 1, p. 66-76.
- CIECHANOWSKI (S.) et SCIESINSKI (K.). — Untersuchungen über die Teergeschwülst. — I. Grundlagen, Fragestellung, Methodik. — II. Beobachtung betreffs des Einflusses der Stärke des äusserlich angewandten Faktors auf die Entstehung der Teergeschwülste. — III. Ueber den Einfluss des Baus der geteerten Hautteile auf die Entstehung und Entwicklung der Teergeschwülste. — IV. Der Einfluss der Haarfarbe und der Rasse auf die Entstehung und den Verlauf von Teergeschwülste der Kaninchen. — V. Schwangerscharft und Teergeschwülste. *Bull. intern. Acad. polonaise des Sciences et Lettres*, Cracovie, 1930, p. 99-130, p. 131-140, p. 141-148 p. 148-156, p. 157-194.
- CIOLI (R.). — Tumori sperimentali da catrame dell'utero e loro aviluppo in rapporto alla funzione ovarica lesioni generali indotte dal catrame nelle organisme dei ratti bianchi. *Acad. Méd. di Roma*, 55, p. 291-296, n° de déc. 1929.
- Tumori sperimentali da catrame nell'utero e loro comportamento in rapporto alla funzione ovarica ed alterazioni generali indotte dal catrame sull'organismo dei ratti bianchi. *Pensiero Medico*, Milan, 1929, XVIII, p. 795.
- CIRIO (L.). — Sulle neoformazioni sperimentali da catrame nel topo bianco alimentato con tuorbo d'uovo. *Pathologica*, Gênes, 1930, XXII, n° 649, p. 595-603.
- CIRIO (L.) et BALESTRA (G.). — Tumori primitive, tumori metastatici e irradiazione X generale nel topo bianco. *Pathologica*, Gênes, 1930, XXII, n° 467, p. 451-454.
- CLEMENTE. — Tumori sperimentali delle colecisti da catrame. *Arch. ital. di Chirurgia*, Bologne, 1927, XVII, n° 6.
- COLLIER (W.-A.) et HARTNACK (I.). — Zur Frage der Tumorerzeugung durch arsenbehandelten Embryonalbrei. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1929, XXX, n° 2, p. 130-135.

- COOK (S.-W.). — The production of cancer by pur hydrocarbons Part. II. *Proceed. Roy. Soc. (Section B)*, Londres, 1932, III, p. 485-496.
- COOK (S.-W.) et DODDS (E.-C.). — Sex hormones and cancer producing compounds. *Nature*, 1933, 131, p. 205.
- COOK (S.-W.), HIEGER (I.), KENNAWAY (E.-L.) et MAYNCORD (W.-V.). — The production of cancer by pure hydrocarbons. Part. I, *Proceed. Roy. Soc. (série B)*, Londres, 1932, III, p. 455-484.
- COSTE (G.). — Recherches expérimentales sur le sarcome de Jensen. Thèse d'Alger, 1934.
- COULON (A. de). — Pouvoir cancérigène du goudron du vide additionné de différents corps chimiques. — *C. R. Soc. de Biologie*, p. 650, 1927.
- La physico-chimie dans l'étude du cancer. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, Bâle, 1927, LVII, n° 52, p. 1236-1252.
- Le pouvoir cancérigène du goudron du vide additionné de différents corps chimiques. *C. R. de Soc. de Biol. de Paris*, 1928, IC, n° 26, p. 865-867.
- Influence du goudron sur le point isoélectrique du muscle de la souris. *Arch. de Phys. biol.*, VI, p. 316, 1928.
- COULON (A. de), NICOD (J.) et VLÈS (F.). — Recherchs sur les points isoélectriques du sérum de lapin en relation avec le développement des cancers du goudron. *Arch. de Physiologie biologique*, Paris, 1927, V, p. 245-263.
- CRACIUM (E.-C.) et CORDOCK (A.-M.-Mac). — Action du plasma des animaux traités par le goudron sur la prolifération des cultures de tissus. *C. R. Soc. de Biol.*, 108, p. 350-352, janvier-février 1931.
- CRAMER (W.). — On experimental carcinogenesis: the local resistance of the skin to the development of malignancy. *Brit. Journ. experiment. path.*, Londres, 1929, X, n° 5, p. 335-346.
- CUCCIONE (F.). — Asfalto di petrolio (Erdöltier et cirrosi del fegato). *Arch. ital. di anat. e istol. pat.*, II, p. 87-100, janvier-février 1931.

- DAELS. — Contribution à l'étude du cancer expérimental. Congrès du Cancer de Strasbourg, 1923, t. II, p. 54.
- DAVID (P.) et BRASSART. — Sur le cancer du goudron. *Soc. méd. et anatomo-clinique de Lille*, séance du 15 mars 1932.
- Sur le cancer du goudron. *Journal des Sciences Médicales de Lille*, n° 26, 26 juin 1932.
- DEELMAN (H.-T.). — Over het ontstaan van kwaadaardige gezwellen (kanker en arkoom') door werking van terr. *Nederlandsch. tijdschrift voor Geneeskunde*, 2° Heft, n° 20, 1921.
- Histogenetische Untersuchungen über Teerkrebs auch in Beziehung der Sscarifications methode. *Leenvenhock Vereenigin*, vol. I, 1922.
- Ueber experimentelle maligne Geschwülste durch Teerwirkung bei Käusen. *Zeitsch. für Krebsforschung*, Berlin, 1922, t. XVIII, p. 261.
- Ueber die Histogenese des Teerkrebses. *Zeitschrift f. Krebsforschung*, Berlin, 1922, t. XIX, p. 125.
- Quelques remarques sur le cancer expérimental du goudron. — A) Méthode de sacrifice. — B) Les recherches chimiques sur le goudron. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, t. XII, p. 25, 1923.
- Quelques remarques sur le cancer expérimental du goudron. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1923, t. XII p. 24.
- Expériences relatives à la séparation des substances cancérigènes du goudron. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, t. XII, p. 28, 1923.
- Sur les rapports entre la genèse du cancer du goudron et le traumatisme. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1923, t. XII, p. 715.
- Onderzocken over den proefondervindelijke kanker. *Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1923, n° 14.
- Ueber die Bedeutung des Teerkrebses für die Krebsfrage. *Klinische Wochenschrift.*, 1^{er} Jahrgang, n° 29, 1923.

- La croissance du cancer du goudron dans ses tout premiers stades. Congrès du Cancer de Strasbourg, 1923.
- Die Entstehung des experimentellen Teerkrebses und die Bedeutung der Zellenregeneration. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1924, V, XXI, p. 220.
- DEELMAN (H.-T.). — The part played by injury and repair in the growth of cancer. *Brit. Med. Journ.*, Londres, 1927, 1, p. 872.
- The part played by injury and repair in the development of cancer, with some remarks on the growth of experimental cancer. *Proceed. Roy. Soc. of Medic.*, Londres, 1927, XX, no 7, p. 1157.
- DEELMAN (H.-T.) et ERP (Van). — Beobachtungen an experimentellen Tumorwachstum. Ueber den Zusammenhang zwischen Regeneration und Tumorbildung. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1926, vol. XXIV, n° 1, p. 86-98.
- DELBET (P.). — Ce que l'on connaît sur les causes du cancer. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, t. XII, n° 8, p. 614 et s., 1923.
- Présentation de tumeurs expérimentales. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, XIX, n° 3, p. 175.
- DELBET (P.) et PALIOS (C.). — Sels halogènes de Mg et cancer expérimental. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1931, XX, n° 3, p. 187-190; *Bull. de l'Académie de Médecine*, 1931, 105, p. 508-509.
- DELLEPIANE (G.). — Lesioni sperimentali da catrame e da corpi estranei nell'apparato genitale femminile. *Boll. Soc. ital. biolog. speriment.*, Naples, 1927, n° 7, p. 827-830.
- DELOOF. — Au sujet de la destruction du pouvoir cancérogène du goudron par l'hypérite. *Cancer*, Bruxelles, VII, p. 89-98, 1931.
- DEROM (E.). — Influence de la température sur la production du cancer expérimental du goudron chez la souris. Congrès du Cancer de Strasbourg, 1923, t. II, p. 56.
- Influence de la température sur la production du cancer expérimental du goudron chez la souris. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 422.

- DETROUX (J.). — Au sujet de l'importance de l'anion du sel employé et sa dose, dans la prophylaxie du cancer du goudron à l'aide de sels de Baryum. Société belge de Biologie, Séance du 27 mai 1933, in *C. R. Société de Biologie*, n° 24.
- DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA (N.) et OLCH (I.). — Effets produits par le goudronnage de la peau chez les souris génétiquement différentes. *C. R. Soc. de Biologie*, t. CXV, n° 3, 1934.
- DODERLEIN (G.). — Der Teerkrebs der Weissen Maus, eine experimentelle studie. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1926, vol. XXIII, nos 4-5, p. 241-335.
- DOMAGK (G.). — Experimentell erzeugte. Leber cirrhose beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1929, XXIX, n° 3, p. 302-306.
- DORMANNS (E.). — Ueber die Einflüsse sehr schwacher bestrahlungen mit ultravioletten Licht in kombination mit Teerungen. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1934, LX, n° 6, p. 577-584.
- DREYFUSS et BLOCH. — Ueber die künstliche Erzeugung von metastasierenden Mäuse Carcinomen durch Bestandteile des Teerpeches. *Archiv. für Dermatologie und syphilis*. Bd. CXL, heft 1, 1922.
- EASTWOOD. — Systematic influences in immunity and Cancer. *Journ. of Hygiene*, Londres, 1930.
- EBERT (B.-P.), IOLKIEWITSCH (A.-I) et SSOBOLEWA (N.-G.). — Zur frage der Midroflora des experimentallen Teercarcinoms bei weissen Mäusen. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1932, XXXVII, nos 5-6, p. 510-522.
- EDRACHER (S.) et MERZ (K.-W.). — Ueber den Stoffwechsel der Tumoren. I. Mitt. *Zeitschr. f. physiol. chem.*, Berlin, 1927, 171, nos 4-6, p. 252-263.
- EIGER (M.) et CZARNECKI (E.). — Wplyw ukladu nerwowego mimowolnego na powstawanie nowotworo w doswiadczeniach. *Nowotwory oraz Biul. P. K. d. zw. s.*, Varsovie, 1929, IV, n° 1, p. 113-122.

- Untersuchungen über experimentelle Geschwülste. I. Mitteilung. Der Einfluss des vegetativen Nervensystem und der Ernährung auf die Entstehung experimenteller Geschwülste. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1930, XXXIII, n° 3, p. 296-301.
- ELSNER. — Tumorwachstum und endokrines Systeme. Die Beeinflussung des Tumorwachstum bei Mäusen durch Extrakte endokriner Drüsen. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1926, v. XXIII, n° 1, p. 28-44.
- EPANTSCHIN (W.). — Kernmessungen beim Teerkrebs der weissen Maus. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1928, XXVI, n° 6, p. 439-449.
- ERDMANN (R.). — Wie kann man die Entstehung von Impfspontan- und auf experimentellen Wege erzeugte Tumoren durch die gleichen Annahmen erklären. *Archiv. für Zellforsch.*, Iéna, 1927, III, n° 4, p. 368-388.
- ESTAS. — Rapport du métabolisme avec le cancer du goudron. *Revue belge des Sciences médicales*, Louvain, 1929, I, n° 3, p. 189-240.
- FABRIS (V.). — Repetti sperimentali negativi sul cancro da catrame. *Clinica chirurgica*, Milan, 1930, XXXIII, n° 10, p. 1148-1152.
- FERRERO (V.). — Sulle neoformazioni da catrame nell'orecchio del coniglio. *Arch. Scienze mediche*, Turin, 48, n° 2, p. 67-77.
- Sugli innesti sottocutanei dei papilloni e di carcinoidi da catrame nel coniglio. *Arch. Scienze mediche*. Turin, 48, n° 2, p. 78-84.
- FERRARI. — Osservazioni su tumori sperimentali da catrame nel coniglio. *Pathologica*, Gênes, 1926, n° 422.
- FIBIGER (J.). — Recherches sur la production expérimentale du cancer chez le rat et la souris. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1921, t. X n° 5, p. 233.
- Résultats préliminaires de recherches poursuivies à l'Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Copenhague sur le cancer expérimental du goudron. *Leauwenhock-Vereeniging*, vol. I, 1922.

- Vischow's Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulst Forschung, V. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n^{os} 48-49.
- Le cancer spiroptérien et les autres cancers à parasites animaux. Rapport au Congrès de Strasbourg, 1923.
- L'état actuel des recherches sur la production expérimentale du cancer. Le but de ces recherches et les problèmes qui en prennent leur origine. *Acta chirurgica Scandinava*, vol. LV, fascicule 4.
- FIBIGER et BANG. — Experimental production of tar cancer in white mice. Académie royale des Sciences et des Lettres de Danemark, 1921.
- FIBIGER (J.) et MOELLER (P.). — Kortfattet forelobig Beretning om Forsog over Immunisering mod Metastasedannelse ved experimentelt frankaldte Kraeften. *Hospitalstidende*, Copenhagen, 1926, n^o 28, p. 661.
- Recherches sur l'immunisation contre la formation des métastases du cancer expérimental du goudron. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1927, 96, n^o 18, p. 1463 et 1466.
- FINDLAY (C.-M.). — The experimental production of cancer by one application of tar. *The Lancet*, Londres, 1925, v. CCVIII, p. 714.
- FISCHER (H.). — Ergebnisse experimenteller Untersuchungen zur Erzeugung von Hautcarcinomen (Multiple carcinoma der Haut durch Teerfütterung und Teerklysmen erzeugt). *Münch. Med. Woch.*, 1928, 75, n^o 25, p. 1151-1153.
- FISCHER-WASELS (B.). — Die Entwicklung der Geschwulstzelle. *Klin. Woch.*, Berlin, mai 1927, VI, n^o 22, p. 1025-1029; *Ibid.*, juin 1927, n^o 23, p. 1073-1077.
- Das Geschwulstproblem. *Deutsche Med. Woch.*, Leipzig, 1928, LIV, n^o 28, p. 1151-1154.
- Problema slokatehestvennykh oponkholy. *Voprossy Onkologii Khark off.*, 1929, II, n^o 3, p. 134-140.
- FISCHER-WASELS (B.) et BUNGELER (W.). — Regeneration und Geschwulstbildung. *Fetsch. Driesch.*, II, p. 184-203.

- FOVEAU DE COURMELLES. — A propos des cancers du goudron. *Les Néoplasmes*, Paris, 1930, IX, n° 4, p. 210-219.
- A propos des cancers du goudron. *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris*, n° 12, séance du 11 juillet 1930, p. 366.
- FRANÇOIS (M.-A.). — L'influence du régime alimentaire sur le comportement du cancer au goudron de la souris blanche. *Le Cancer*, Bruxelles, 1931, VIII, n° 1, p. 1-36.
- FRANÇOIS (A.) et SECRET (G.). — Influence du régime alimentaire sur l'éclosion du cancer du goudron chez la souris. Bruxelles. Série C, *Annales de la Société de Biol.*, 1928, t. 47, p. 197-201.
- FUSCO (G.). — Cancro sperimentale dell-utero e della vagina. *Arch. di ostet. e Ginec.*, XIX, 315-344, juillet 1932.
- GARSCHIN (W.-G.) et PIGALEW (J.-A.). — Experimentelle Untersuchungen über atypische Epithelwucherungen. Atypische Epithelwucherungen in den Lungen bei Entzündungen, die durch intrapulmonale Steinkohlenterrinjektionen hervorgerufen werden. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1931, t. 33, n° 6, p. 631-653).
- Atypical epithelial growths in lung in inflammations caused by intrapulmonary injection tar. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 34, p. 38-44, 1931.
- GASSMANN (Th.). — Erweiternde und ergänzende Bemerkungen zu der Arbeit von C. C. Tworst und I. D. Fulton-Studien über die Konzentration des aktiven carcinomerregenden Prinzipes in Olen und Fetten. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1932-37, n° 1, p. 117-120.
- GENKIN (J.-J.) et DMITRUK (J.-D.). — Ueber die Wirkung von Teer auf die Darmschleimhaut des Kaninchens. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1928, n° 27, p. 352-358.
- GEORGIEVSKAYA (L.-M.) et SHABAD (L.-M.). — Problem of general effect of cancerogenic factor in genesis of experimental tar cancer in rats. *Vetsnik roentgen. i Radiol.*, 8, 223-234, 1930.

- GINFFRIDA (E.). — La pretesa azione oncogena generale del catrame di fronte allo sviluppo di processi rigenerativi dell' epitelio. *Il Policlinico*, Rome, 1929, 36, n° 1, p. 20.
- GINFFRIDA (E.) et CHILLACCI (G.). — Produzione sperimentale di cancro e processi rigenerativi dell'epithelio. *Boll. Soc. ital. Biolog. sperimente*, Naples 1928, p. 44-46.
- GOLFELDER (A.). — Beitrag zur Darstellung der Krebserzeugenden Substanz der Hühnersarkoms auf del chemischen Wege. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 27 mars 1933, t. 38, n° 6, p. 585-586.
- GRUMME. — Schwefelarmut des Körpers und Neigung zu Krebs. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1931-33, n° 4, p. 376-377.
- GRYNFELTT (E.) et HARANT (H.). — Présentation d'un lapin albinos porteur d'une tumeur du goudron. Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier, séance du 3 juillet 1931.
- Note sur l'histologie du cancer expérimental du goudron chez le lapin albinos. Académie des Sciences, Montpellier, séance du 8 février 1932).
- Essai de cancérisation expérimentale par le goudron chez le lapin albinos. *Le Languedoc Médical*, 10 février 1932, n° 2.
- GRYNFELTT (E.), HARANT (H.) et VERNIÈRES (Mlle P.). — Présentation de lapins porteurs de cancer de goudron. *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier*, fasc. 1, janvier 1933.
- GRYNKRAUT (B.). — Rowazania nait Volz Zjawiska fluorescencye u powst awanin rakow smotowych. *Nowotwory*, Varsovie, 1932, 7, n°s 3-4, p. 298-302.
- De la fluorescence des substances cancerigènes. *Les néoplasmes*, Paris, 1933, 12, n° 1, p. 5-13.
- GUÉRIN (M.). — L'influence de l'alimentation dans le cancer. *Les néoplasmes*, 1929, 8, n° 1, p. 1, 41.
- GUÉRIN (M. et P.). — Le rôle de l'hérédité dans le cancer. *Les néoplasmes*, Paris, 1928, 7, n° 5, p. 274-300.

- GUÉRIN (M.) et BOUCLU (C.). — Epithélioma et sarcome du goudron chez le lapin. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 20, p. 535-560, juillet 1931.
- GUILERA (L.-G.), ROCA (R.) et CARACHAN (M.). — Lésions précancéreuses et cancéreuses produites par le goudron chez les rats blancs. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, 1930, 103, n° 9, p. 739-740.
- GULDBERG (G.). — *Acta pathol. et microbiol. Scand.*, 1927, t. 4, 276-284.
- Hud og organforandeinger hos tjaerepenslede luvite mus. *Norsk. Magazin for Laegevidenskapen.*, Oslo, juin 1927, n° 6, p. 425-451.
- Experimental researches on precancerous changes in skin and skin cancer; investigation of local action of tar on skin and its different elements. *Acta path. et Microbiol. Scandinav.* (suppl. 8) p. 1-223, 1931.
- Sur les nerfs dans les tumeurs malignes du goudron. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, février 1934, 23, n° 2, p. 155-171.
- GYURGYI. — Zur physikalischen Chemie des Karzinoms aus Grund der Vitalfärbung. *Arch. f. exp. Zellforsch.*, Iéna, 1928, 6, p. 337-340.
- HAENDEL (M.). — Krebszüchtung im Tier. *Zentralbl. f. Bacteriol. und Infektionskr.*, Iéna, 1927, 104, n°s 1-4, p. 2-11.
- HAENDEL (M.) et MALET (J.). — Ueber die Beziehungen des Geschwülstwachstums zur Ernährung und zum Stoffwechsel. — III. Mitteilung. Terpensingelung und Glykogengehalt. — IV. Terpensingelung und Gewebslipoide. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin 1929, 29, n° 4, p. 320 et 324-329.
- HARDE (E.). — Recherches sur le stade précancéreux chez le lapin badigeonné au goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris 1924, t. XCI, p. 1142.
- HARDE (E.) et HENRI (P.). — Quelques observations sur la folliculine et l'antipituitrine chez les souris cancéreuses. *Soc. Biol.*, p. 542, t. C. (100), 1929.

- HERELLE (F. d') et PEYRE (E.). — Contribution à l'étude des tumeurs expérimentales. *C. R. Acad. Sciences*, Paris, 1927, 185, n° 3, p. 227-230.
- Etude sur la flore microbienne de certaines tumeurs expérimentales. III^e Conférence intern. du Leewenhock Vereiniging, Amsterdam. De Bussy, Edit. 1930, p. 159-161.
- HERLY (L.). — Experimental production of Tumor in a white rat. *Journal of Cancer Research.*, New-York, 1926, vol. X, n° 1, p. 102-108.
- HIEGER (J.). — The influence of dilution on the carcinogenic *Journ. of. Pathol. and Bacter.* Edimbourg, 1929-32, n° 3, p. 419-423.
- The spectra of cancer-producing tars and oils ond of related substances. *Biochem. Journ.*, Cambridge, 1930, 24, p. 505-511.
- HIRSCH (R.). — Recherches sur les mécanismes généraux de la croissance et sur ceux des croissances néoplasiques. *Bull. Acad. Méd.*, Paris, 1930, 104, n° 38.
- HOFFMANN (E.), SCHREUS (H.-Th.) et ZURHELLE (E.). — Beobachtungen zur experimentellen Geschwulsterzeugung durch Teer verschiedener Herkunft und Paraffin. *Deutsche Med. Woche*, Leipzig, 1923, 49, n° 20, p. 633.
- ITCHIKAWA (K.). — Sur la production expérimentale du cancer du goudron. Congrès du cancer, Strasbourg, 1923, I, p. 29 et II, p. 69.
- Ueber den Einfluss 58 verschiedener chemischer Verbindungen auf den Tierkrebs. *Gann.*, Tokio, 1927, 21, n° 1, p. 1-5.
- Heilwirkung bei kombinierter Anwendung von 2 oder 3 wirksamen atomverbindungen und deren Tartraten gegen Tierkrebs. *Gann*, Tokio, 1927, 21, n° 3, p. 29-31.
- Sur l'existence d'une relation entre les nerfs périphériques et le développement du cancer. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1928, 17, n° 8, p. 590-596.
- ITCHIKAWA (K.) et BAUM (S.-M.). — Etude expérimentale et comparée du cancer. — I. Production expérimentale du

- cancer au moyen du goudron de houille chez le lapin français. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1923, t. XII, p. 686. — II. Hématologie et sérologie chez le lapin normal et cancéreux. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 27. — III. Réaction locale et histogénèse du cancer expérimental chez le lapin. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 107. — III. (Suite). Réaction locale contre le goudron et histogène du cancer expérimental. Résumé. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 257.
- Réaction locale chez animaux résistant à production du cancer par badigeonnage au goudron de houille, rats cobayes. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 386.
- ITCHIKAWA (K.), YOSHIKAWA (M.) et TAKATA (K.). — Etude expérimentale et comparée du cancer. — IV. Les nerfs périphériques et leurs terminaisons au cours du développement du cancer. Etude de leur existence dans le cancer expérimental (lapin) et dans le cancer spontané (cheval). *Gann.*, Tokio, oct. 1927, 21, n° 3, p. 17-21.
- ITO (S.). — Heteroplastische Transplantation von künstlich erzeugten Hautkrebs der Maus. *Gann.*, Tokio, 1931, 25, n° 3, p. 141-190.
- JACQMIN (L.). — L'influence des hormones testiculaires sur la prédisposition au cancer. *Revue belge des Sciences méd.*, Louvain, 1929, 1, n° 9, p. 777-810.
- JAFFE et ELIASSOW. — Versuche zur Beeinflussung der Wachstums und Entstehung der Teerkarzinoms. *Centralb. f. allg. Pathol. und pathol. Anat.*, Iena, 1927, 40 n° 6, p. 229.
- JONKHOFF (A.-R.). — Ueber die Bedeutung der Atrophie und Regeneration für den experimentellen Teerkrebs. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1927, 26, n° 1, p. 25-31.
- JORDAN (H.). — Experimentelle Studie zur frage der Krebsentstehung durch Gaswerkteer. *Zeitschr. f. Krebsforschung.*, Berlin, 1922, t. XIX, p. 39.

- JUHASZ-SCHAFER (A.). — Teerwirkung auf Explantate « in vitro ». *Arch. f. Experimen. Zellforsch.*, Iena, 1926, 3, n° 3, p. 335-340.
- JULIUS (H.-W.). — Innervation and tumour growth. *British Journ. exper. pathol.*, Londres, 1929, 10, n° 2, p. 185-187.
- KARCZAC (L.) et GYORGYI (G.). — Ueber die Beeinflussung der experimentellen malignen Geschwülste mit elektropen Substanzen III. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1927, n° 5, p. 444-449.
- KARNICKI (W.). — Zwiazek etyologiczny miedzy wydrielnieniem wewu i rakiem. *Lekarz Kolejowy*, Varsovie, n° 4, 1931.
- Ueber den Einfluss der endokrinen Drüsen auf das Entstehen und Verhalten der experimentellen Krebserkrankungen. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1932, 35, n° 5, p. 523-542.
- KASHIWAGI (M.), FUKUDA (T.) et OWAGA (S.). — The relation between lanolin feeding and the formation of cancrioid by painting the back of mouse with tar. *The journal of Cancer, Research.*, New-York, 1924, V. VIII, p. 131.
- KAZAMA (Y.). — Etude sur la production expérimentale des tumeurs des viscères. Expérience de production expérimentale de cancer au niveau du foie. *Hokkaido Igakkwai, Zasshi* (Japon). *Méd. World.*, 1926, t. VI, p. 70.
- KENNAWAY (E.-L.). — On the cancer, producing factor intar. *British Medical Journ.*, Londres, mars 1924, p. 564.
- Further experiments on cancer-producing substances. *Biochem. Journ. Cambridge*, 1930, 24, p. 497-504.
- KENNAWAY (E.-L.) et HIEGER (I.). — Carcinogenic substances and their fluorescence spectra. *Brit. Med. Journ.*, Londres, 1930, n° 3622, p. 1044-1046 et III^e Conférence intern. du Leeuwenhoek, Vereeniging, Amsterdam. De Bussey Ed., 1930, p. 11-16.
- KHOLDIN (J.-A.). — Predraspoloženie k opunkhlevomom rostou v svetie experimentalnykh Dannnykh. *Voprossy Onkologii.*, Kharkoff, 1929, 2, n° 4, p. 204-214.

- Mc KILLOP (L.-M.). — Some modern aspects of the cancer problem. *Mcd. Journ. of Australia*, Sydney, 1929, 2, n° 6, p. 180-186.
- KLEE-RAWIDOWICZ (E.). — Experimentelle Erzeugung von bösartigen Mäusetumoren durch Uebertragung von Embryonalzellen aufgeteerte Tiere. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1932, 38, n° 1, p. 35-51.
- KOENIGSFELD (H.). — Ueber biologische Beziehungen zwischen Teer- und Impfcarcinom der Maus. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1931, 34, n° 1, p. 38-44.
- KOGANA (E.-N.), GJIMALOVSKI (B.-A.) et JOURAVLEV (A.-A.). — Experimentalnaïa sarcoma belysch Krysse. *Voprossy Onkologuï*, Kharkoff, 1931, 3, p. 1-20.
- KÖGL (F.). — Ueber Wuchsstoffe. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 22 février 1934, 40, n° 3, p. 203-216.
- KOHN-SPEYER (A.). — Effect of ultra-violet radiation on the incidence of tar cancer in mice. *Lancet*, Londres, 1929, 217, n° 5547, p. 1305-1306.
- KORENYI (A.). — Beitrag zu den Gewebsveränderungen nach Teerpinselung. *Virchow's Archiv.*, Berlin, 1927, 264, n° 2, p. 383-390.
- KÖSIR (A.). — Ueber einen merkwürdigen Granulocytentumor bei der weissen Maus. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1932, 36, n° 4, p. 365-371.
- KOTZAREFF (A.). — L'influence du système nerveux dans le cancer expérimental. *Les Néoplasmes*, Paris, janvier-février 1926, t. V, n° 1, p. 24-43.
- KOTZAREFF (A.) et FISCHER (R.). — Theorie physico-chimique des cancers. *Les Néoplasmes*, Paris, 1926, t. V, n° 5, p. 285-293.
- KOTZAREFF (A.) et MORSIER (J. de). — Tumeurs de la muqueuse bucco-linguale obtenues par badigeonnage au goudron végétal avec application simultanée d'un courant électrique chez le lapin et le chien. *Les Néoplasmes*, Paris, 1927, 6, n° 5, p. 274-287.

- KREUZWENDERICH VON DEM BORNE (G.-A.). — Teerproeven op met trypanblauw geklevede muizen. *Ned. Tijdschr. u. Geneesk.*, Haarlem, 1928, n° 46, p. 5689-5696.
- KREYBERG (L.). — Om tjoerepenslingenes generelle indflytelse på tumordannelsen hos levende mus. *Medicinsk Revue*, Bergen, 1927, n° 5, p. 193-201.
- On systemic factors in the genesis of cancer. *Brit. Journ. Exper. Pathol.*, 1927, 8, p. 352-354.
- On local effects of the blood-vessels of tar painted white mice. *Brit. Journ. Exper. Pathol.*, Londres, 1927, 8, n° 6, p. 465-470.
- Lokale Karforandringer fremvækket ved tjoerepensling av huden hos levende mus. *Norsk. Magazin for Lægevidenskaben*, Oslo, 1927, nos 11-12, p. 1001-1008.
- Die Rolle der Blutgefäße in der Genese der Teertumoren. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1928, 26, n° 3, p. 191-193.
- Om precancrose aareforandringer. *Medicinsk Revue*, Bergen, 1928, n° 10, p. 419-499.
- Ueber präcanceröse Gefäßveränderungen. *Virchow's Arch.*, Berlin, 1929, 273, n° 2, p. 367-440.
- KROTKINA (N.). — Ueber den Einfluss von Gravidität und Laktation auf die durch Teerpinselungen erzeugten Epithelwucherungen am Kaninchenohr. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1924, vol. 21, p. 450.
- Ein aussergewöhnliches experimentelles Teercarcinom beim Kaninchen. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1925, V. 22, p. 125.
- LACASSAGNE (A.). — Apparition de cancers de la mamelle chez la souris noire soumise à des injections de folliculine. *C. R. Académie des Sciences*, Paris, 1932, 195, n° 15, p. 630-632.
- Essais de production de cancer chez le lapin au moyen du 1256 Dibenzanthracène. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 4 nov. 1933, 41, n° 33, p. 660-662.

- LACASSAGNE (A.) et MONOD (O.). — Essai de production de cancer par injections intersticielles de goudron dans le testicule. *Annales d'anat. pathol. médico-chirurgicales*, Paris, 1924, t. I, p. 61.
- LACLAN (N.), RABINOVICH (R.). — Une tumeur ne modifie pas la réaction du sang. *C. R. Société de Biologie*, p. 1635-1925.
- LAMMA (A.). — Aspreti diversi del timo in tapi incatramati e in topi portatori di tumori. *Riv. Patol. speriment.*, Naples, 1931, 8, n^{os} 1-2, p. 50-66.
- LAMS (H.). — Le cancer expérimental. Exposé des résultats obtenus à la suite des travaux du comité Danois pour l'étude du cancer. Nouveaux problèmes soulevés par les recherches. *Annales et Bull. de la Société Royale de Médecine de Gand*, Gand, 1923.
- LAPLANE (Robert) et BERNARD (Jean). — Etudes anatomiques sur les syndromes érythroleucémiques provoqués chez le rat par le goudron. Société française d'Hématologie, séance du 5 juillet 1934, in *Le Sang*, n^o 8, 1934.
- LARIONOFF (L.-F.). — Materialy po experimental nomon rakour. *Sibirskiy archiv. teoretitcheswoy i Klinitcheskoy mediziny*, Tomsk, 1926, 1, n^{os} 5-6, p. 454-466.
- LARIONOW (L.-Th.) et WOLOWA (S.). — Die Schilddrüse bei Teer, Impf, und Sportankrebse der Tiere (weisse Mäuse und Ratten). *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1929, 30, n^o 2, p. 202-230.
- LARIONOW (L.-Th.). — Studium der Schilddrüsen Aktivität der Mäuse im Laufe der Teerkrebsentwicklung und des Wachstums des Impfkrebse in Kaulquappenversuche. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1931, 34, n^o 5, p. 419-428.
- LASER. — Erzeugung eines Hühner-Sarkoms *in vitro* mittels Teer., *Arch. f. exp. Zellforsch.*, Léna, 1928, n^o 6, p. 142-146.
- LASKOWSKI (J.). — O Karcynoidach smolowych u Krolika. *Med. Dos. i Spol.*, Varsovie, 1927, n^{os} 3-4, p. 195.

- LAVILLE (C.). — Théorie physico-chimique de la cancérisation. *Les Néoplasmes*, Paris, 1928, 7, n° 5, p. 257-265.
- LAZZARINI (L.). — Infezione da sporotrico e cancro da catrame nel topolino bianco. *Tumori*, Milan, 1927, n°s 5-6, p. 357-370.
- Modificazioni Locali e generali in topolini sensibili ed in topolini resistenti all'azione del catrame. *Boll. d. Soc. ital. di Biol.*, sper. 3, 542-544, May 1928.
- Cancro da catrame e gravidanza nel topolini bionco. *Ann. Ostetr. et Ginec.*, Milan, 1928, 50, n° 10, p. 1228-1234.
- Ulteriori osservazioni sul compartamento dir nervi cutanei nel cancro da catrame del topolini bianco. *Boll. Soc. ital. Biol. speriment.*, Naples, 1930, 5, n° 2, p. 55-59.
- Ricerche sperimentali per identificare l'agente cancerogeno del catrame di carbon fossile. *Boll. istituts sieroterapico Milanese*, Milan, 1931, 10, n° 11, p. 696-709.
- Prio un agente microbico influire sulla produzione del cancro da catrame? *Boll. dell'istituto Sierotérápico Milanese*, Milan, 1931, 10, n° 18, p. 442-445.
- LAZZARINI. — Veänderungen des Nervensystems der mit Teer behandelten Hautbedeckung beim experimentellen Teerkrebs der weissen Maus. *Virchow's Archiv.*, Berlin, 1931, 279, n° 3, p. 684-697.
- LAZZARINI et LANFRANCO. — Puo un agente microbico influire sulla produzione del cancro da catrame. *Boll. Ist. Sieroterapico Milanese*, Milan, 1931, n° 8, p. 441-445.
- Recherches sur l'influence de composés d'acides gras sur le cancer du goudron chez la souris. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1924, t. XCI, p. 1155.
- Recherches sur l'influence de composés d'acide gras sur l'apparition du cancer expérimental du goudron chez la souris. *Cancer*, Bruxelles 8, 37, 59, 1931.
- LEE (K.), FUKUDA (T.) et KINOSHITE (R.). — The influence of Lanolin feeding on the formation and development of tar canceroid on the car of rabbits. *The journal of Cancer Research.*, New-York, 1924, V. 8, p. 127.

- LEITCH (A.). — The effect of cessation, of the irritant on the development of experimental tar Cancer. *British Medical Journal*, Londres, 9 déc. 1922.
- The experimental inquiry into the causes of cancer. *British med. Journ.*, 1922, VII, 7.
- The specificity of carcinogenic agents. Congrès du Cancer de Strasbourg 1923.
- On the pathogenesis of Cancer. Report of the international conference on cancer. Londres, 17, 20 juillet 1928, p. 20-25.
- Tar Sarcoma in fowls. III^e confér. intern. du Lecuwenhock, Vereiniging, Amsterdam, De Bussy, 1930, p. 91-95.
- LEITCH (A.) et KENNAWAY (E.-L.). — Experimental production of Cancer by Arsenic. *The Bristish Medical Journal*, Londres, 9 déc. 1922.
- LEITESS (Sch.-M.). — Versuche einer Koblentaureschnee-Therapie bei dem experimentellen. Terrkrebs der Mäuse. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 10 mars 1933, 38, n° 5, p. 513-523.
- LEROUX (R.). — Guérison spontanée des tumeurs du goudron chez le lapin. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1927, t. XII. p. 16.
- LEROUX (R.) et SIMARD (L.-C.). — Etudes expérimentales du cancer du goudron chez le lapin. *Bull. Société Anatom.*, 1925, XCV, p. 180.
- LEVINE (M.). — The chromosome number in cancer tissue of man, or rodent, of bird and in crown gall tissue, of plants. *Journal Cancer, Research*, New-York, 1930, 14, n° 3, p. 400-425.
- Studies in the cytology of cancer. *Amè Journ. of Cancer*, New-York, 1931, 15, n°s 1-2-3, p. 144-211, p. 748-834, p. 1410-1491.
- LEWIN (C.). — Die actiologie der bösartigen Geschwülste nach dem gegenwärtigen Stande der Klenischen Erfahrung und der experimentellen Forschung, Berlin, 1928, Julius Springer, Editeur, VIII, 231 pages.

- LIEPSCHUTZ (B.). — Die örtlichen und zeitlichen Verhältnisse bei der experimentellen Pigmenterzeugung durch Teerpin-selung (nach Versuchen von grauen Mäusen) Wiener Kli-nische Wochenschrift. Zur Frage der Entstehung des ex-perimentellen Teercarcinoms der Maus. Congrès du Can-cer d'Amsterdam, 1922.
- Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercacinoms der Maus. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1923, vol. 21, p. 50.
- Ueber das Verhalten des Hautorgans geteuerter Mäuse. *Wiener Kl. Woch.*, 1924, vol. 37, p. 1258.
- LLAMBIAS (J.). — Sur un cas d'épithélioma du goudron chez le lapin. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris. 1926, t. XCV, n° 27, p. 825-826.
- LOEB (L.). — Heredity and internal secretion in the etiology of cancer. Report of the intern. conférence on cancer, Londres, 17-20 juillet 1928, p. 48-60.
- LOEWENTHAL (K.). — Weitere Untersuchungen über expe-rimentelle Teersarkome. *Kleine Woche*, Berlin, 1927, 6, n° 45, p. 2140-2141.
- Experimentelle Aenderung der histologischen Struktur ei-nes Carcimons. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 1931, 33, 5, p. 521-527.
- LORIN-EPSTEIN (M.-J.) et BONDARTSCHUK (A.-W.). — Can-cer und Vegetatives Nervensystem. I Mitteilung. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1927, 25, n° 6, p. 462-472.
- LUDFORD (R.-S.). — The vital staining of normal and mali-gnant cells. 2° The staining of malignant tumours With, Trypan Blue Procede. *Roy. Soc. Biolog. Scienz.*, Londres, 1929, 104, n° 13, t. 33, p. 493-511.
- LYNCH (C.-J.). — Studies on the relation between tumor sus-ceptibility peredity. *Journ. of Experim. Med.*, New-York, 1927, 46, n° 6, p. 917-933.
- MACCO (G. di). — Sui tumori sperimentali da agenti chimici *in vivo* e *in vitro*. *Riv. Patologia sperimentale*, Naples, 1927, n° 6, p. 495-511.

- MAGAT (M.). — Osor experimentalnykh rabot po-physitcheskoy Khimii rakovoy, tkni, *Voprossy Oukologuii*, Kharkoff, 1928, I, n° 2, p. 136.
- MAGHERU (Georges) et MAGHERU (Alice). — Action du goudron sur certaines réactions d'immunité. *C. R. des S. de la Sté de Biologie de Bucarest*, t. CXII, n° 6, S. du 15 décembre 1932.
- MAILLASSON (Octave). — Le cancer aigu du goudron. Etude anatomo-pathologique expérimentale. Thèse Faculté de Médecine, Paris. Jouve, Edit., 1930, 44 pages.
- MAISIN (J.). — Le cancer du goudron est-il simplement un cancer d'irritation locale? Congrès du Cancer, Strasbourg, 1923, t. II, p. 26.
- Cancer et infection rénale à coccidies chez la souris. *C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1923, t. 88, p. 1219.
- Metabolism and experimental cancer. Report of the intern. Conference on Cancer, Londres, 1928, p. 37-38.
- Susceptibility and resistance of tar cancer; experimental study. *Ann. Surg.* 93, 180-189, janvier 1931.
- MAISIN (J.) et DESMEDT (P.). — Le cancer du goudron est-il simplement un cancer d'irritation locale? (Nouvelles recherches.) *C. R. Soc. de Biologie*, 1925, t. XCIII, p. 449.
- Influence de la castration sur l'éclosion du cancer du goudron chez la souris blanche. *C. R. Soc. de Biol.*, p. 769-, 1926.
- Influence de la durée des badigeonnages sur l'évolution du cancer du goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 771.
- MAISIN (J.) et DETROUX (J.). — La prophylaxie du cancer du goudron à l'aide des sels de Baryum. Soc. Belge de Biologie, séance du 27 mai 1933. In *C. R. Soc. de Biologie*, n° 24.
- MAISIN (J.) et FRANÇOIS (A.). — Influence du régime alimentaire sur l'éclosion et l'évolution du cancer du goudron. *Ann. Medec.*, Paris, 1928, 24, n° 4, p. 455-467.

- MAISIN (J.), FRANÇOIS (M.-A.) et SECRET (G.). — Influence du régime alimentaire sur l'éclosion du cancer du goudron chez la souris. *Annales Soc. Scient. de Bruxelles*, XLVII, 1928, p. 197.
- MAISIN et LIÉGEOIS (P.). — Du pouvoir cancérigène du 1-2-5-6, dibenzanthracène. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 21 octobre 1933, 114, n° 31, p. 536-538.
- Au sujet du pouvoir cancérigène du benzopyrène. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 17 février, 1934, 115, n° 7, p. 733-736.
- MAISIN (J.) et MASSÉ (G.). — Le cancer du goudron est-il simplement un cancer d'irritation locale? (Nouvelles recherches.) *C. R. Soc. Biologie*, p. 449, 1925.
- MAISIN (J.) et PICARD (E.). — Production expérimentale d'un épithélioma épidermoïde de la vessie chez le rat blanc. *C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1924, t. XCL, p. 799.
- MAISIN (J.), ROMÉ (M.) et JACQMIN (L.). — Méthode d'obt. de goudron non cancérigène. *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 767.
- MAISIN (J.) et DE SMEDT. — Badigeonnage au goudron et stérilité chez la souris. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. 91, p. 134, 1924.
- MAISIN (J.) et VON DE VYVER. — Influence d'injections répétées d'extraits de tumeurs du goudron sur l'évolution des tumeurs du goudron chez la souris blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, p. 773, 1926.
- MALINOVSKI (J.-S.). — Sravnitelnaïa otzhenka smolistykh razdrajaïouchtchikh vechtchestv pri deïstvii ikh na cojou givotnykh v tzeliakh eoperimentanavo vosproïsvedenïa zlokatchestvenntjkh opoukhileï. *Voprossy Onkologii.*, Kharkoff, 1930, 3 n° 5, p. 23-25.
- MARULLAZ (M.). — Du système nerveux dans les tumeurs artificielles. *Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 1928, 42, n° 12, p. 1573-1599.
- Du système nerveux dans les tumeurs artificielles. *Ann. Institut Pasteur*, Paris, 1929, 43, n° 5, p. 656-667.

- Du système nerveux dans les tumeurs artificielles. *Ann. Institut Pasteur*, Paris, 1930, 44 n° 4, p. 470-484.
- Action des sels de magnésium sur la genèse de tumeurs du goudron. *Bull. de l'Académie de Médecine*, séance du 16 juillet 1929, p. 48.
- Action des sels de magnésium sur la genèse des tumeurs du goudron. *Académie de Médecine*, CIII, 4 février 1930.
- Action des sels de Mg sur la genèse des tumeurs du goudron. *Bull. Académie de Médecine*, Paris, 1930, 103, n° 5, p. 166-172.
- MARULLAZ (M.). — Epithelioma et lymphangio-endotheliome artificiels de l'oreille du lapin. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, Paris, 1930, 19, n° 3, p. 209-215.
- Epithélioma, dégénérescence maligne et métastases expérimentaux (cancer du goudron). *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 19, 691-699, novembre 1930.
- MANDE (F.) et STOHK (F.). — Berichte über Mäusekrebsversuche. *Wiener Kl. Woch*, 1924, V. 37, p. 1275.
- MEISSEL (M.-N.). — Nerven in Geschwülsten entfernt von der geteerten Stelle. *Zeitschr. f. Krebsforsch.*, Berlin, 16 janvier 1933, 38, n° 3, p. 249-263.
- MÉNÉTRIER (P.). — Cancer de l'estomac expérimentalement produit chez le rat par le goudron. *Bull. Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 616.
- Cancer, généralités. Du nouveau traité de Médecine et de Thérapeutique de Gilbert et Carnot, Paris, 1926.
- MÉNÉTRIER (P.) et CLUNET (J.). — Données fournies par l'expérimentation sur la nature et la pathologie des cancers. Rapport présenté au 1^{er} Congrès international de Pathologie comparée, Paris, 1912 et paru dans *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, t. V, p. 239, 1912.
- MÉNÉTRIER (P.), PEYRON et SURMONT (J.). — Les étapes histologiques du cancer du goudron. *Ass. fr. pour l'étude du Cancer*, t. XII, p. 10, 1923.
- MERCIER (L.). — Dystrophies oculaires et tumeurs chez des souris après injection intrapéritonéale du goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, 1929, 102, n° 30, p. 503-505.

- Un nouveau type de cancer du poulmon chez la souris. Hé-
rédité et greffe. *C. R. Académie des Sciences*, Paris, 1930,
191, n° 22, p. 1083-1085.
- Lymphadénome expérimental de la souris obtenu par in-
jection intrapéritonéale de goudron de houille. *Société de
Biologie*, t. 103, p. 125, 1930.
- MERCIER (L.) et GOSSELIN (L.). — Goudron et tumeurs pri-
mitives du poulmon chez la souris. *C. R. Soc. de Biol.*,
Paris, 1930, 104, n° 15, p. 54-56.
- MERTENS (V.-E.). — Beobachtungen an Teertieren. *Zeits-
chrift f. Krebsforschung*, Berlin, 1923, vol. 20, p. 217.
- Beobachtungen über die Entstehung von Teerkrebs. an
Mäusen. *Zeitschr. f. Krebsforschung.*, Berlin, vol. 21, p.
494, 1924.
- Ueber einige Wirkungen von paracutan angewandten
Teer. *Zeitschr. f. Krebsforschung.*, Berlin, 1926, vol. 23,
n°s 4-5, p. 351-359.
- Cholsäure Salze und Geschwulstwachstum. (Eein Beitrag
zur Frage der Oberflächenspannung). *Zeitschr. f. Krebs-
forschung.*, Berlin, 1928, 27, n° 4, p. 295-307.
- MEYENBURG (H. VON). — Oertliche und allgemeine Krebsur-
sagen. *Schweizer. Med. Woch.*, Bâle, 1930, 60, n° 22, p.
501-503.
- MOELLER (P.). — Carcinome pulmonaire primaire chez un
rat pie badigeonné au goudron. *Archives pathol. et micro-
biol. scandinavica*, 1927, t. I, p. 412.
- MOLOTKOFF (V.-G.). — Phénomène vascoularisatsii rasvitii
degtiarnoï papillomy i carcinomy belykhmycheï. *Voprossy
Oncologii*, Kharkoff, 5, 1934, p. 32-46.
- MONGUEAU (R.) et MAGIMEL (L.). — Quelques particularités
sur le pouvoir cancérique du goudron de houille. Remar-
ques parasitologiques. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 25
mars 1927, n° 11, p. 787-789.
- MONTPELLIER (J.) et BONOMO (E.). — Recherches expéri-
mentales sur le cancer du goudron chez la souris blan-
che. *L'Algérie Médicale*, n° 24, décembre 1929, p. 357.

- MORAIS (E.) et BACELAR (J.). — Modifications leucocytaires au cours de la cancérisation expérimentale au goudron chez le lapin. Soc. de Biologie de Porto, séance du 7 décembre 1933, in *C. R. Soc. de Biologie*, t. CXV, n° 5, 1934, p. 574.
- MORELLI (E.). — Prima nota sull'importanza di sostanze tossiche e lipoidolitiche sullo sviluppo dei tumori sperimentali. *Lo sperimentale*, Florence, 1930, 84, n° 11, p. 99-114.
- Ancora sull'influenza di sostanze tossiche e lipoidolitiche sullo sviluppo dei tumori sperimentali. *Lo sperimentale*, Sienne, 1930, n° 55, p. 443-451.
- MORELLI (E.) et FOCOSI (M.). — Alcune osservazioni sulla patogenesi dei tumori da catrame. *Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment.*, Naples, 1931, 6, n° 2, p. 143.
- Abwandlungen des Lipoidstoffwechsels in der Folge einer Behandlung mit Krebsbildenden Stoffe. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1931-34, n° 5, p. 473-502.
- MORIMOTO (S.). — Dermatitis peceals and experiments on its prophylaxis. *Acta dermat.*, 20, 18-88, 1932; *Acta dermat.*, 19, 107-108, 1932.
- MURRAY (J.-A.). — The criteria of Malignancy-Leeuwenhoek. Vereinigug. Congrès du Cancer d'Amsterdam, 1922.
- Résistance primitive et secondaire à la production du cancer du goudron. Rapport du Congrès de Strasbourg, 1923
- Tar cancer induction in mice with spontaneous malignant new growths. Report on the investigations of the imperial cancer research fund, Londres, 1930, Taylor et Francis Edt., p. 83-88.
- MURRAY (J.-A.) et WOGLOM (W.-H.). — Experimental tar cancer in mice. VII, th. *Scientific. report of the imperial. Cancer research Fund.*, London, 1921, p. 45.
- NAKAMOTO (K.). — Ueber Geschwülste und Nerven. Experimentelle Studien über die Veränderungen der Hautnerven beim künstlichen Teerkrebse und in den präkanzerösen Stadien. *Gann*, Tokio, mars 1926, 20, n° 1, p. 10-12.

NAKAMURA (K.). — Studien über die künstliche Erzeugung von Karzinom. *Gann*, Tokio, octobre 1926, n° 3, p. 37-42.

— Studien über die künstliche Erzeugung des Karzinoms, II, Mitteilung. *Gann*, Tokio, 1927, 21, n° 3, p. 40-41.

NARAT (S.-K.). — Experimental production of malignant growths by simple chemicals. *The journal of Cancer Research*, Lancaster, 1925, t. IX, p. 135.

NÈGRE (L.) et VALTIS (J.). — Tumeurs cancéreuses provoquées chez la souris par inoculation de peau de souris badigeonnées avec le goudron en des points différents. *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, 103, n° 12, p. 976-977.

OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — Proliférations papillomateuses de l'oreille du lapin provoquées par injections intratrachéales d'huile, de vaseline goudronnée. *Bull. Assoc. fr. pour l'Etude du Cancer*, Paris, 1931, 20, n° 1, p. 90-93.

OIKE (M.). — Functional relation between growth of tar cancer and reticulo-endothelial system. *Jap. J. Obst. et Gynec.* 14, 438-454, octobre 1931.

ORRU (M.). — L'azione del catrame sulla mucosa uterina. (Ricerche sperimentali). *Ann. Ost. e Gin.*, Milan, 1931, 53, n° 11, p. 513-522.

PARODI (U.). — Sulla modalita di reazione allo stimolo oncogeno del catrame di duo zone ti tegumento successivamente trattate. *Boll. Soc. di biologia sperimentale*, 1926, 1.

— Il cancro sperimentale di fronte al problema generale del cancro. *Atti. Soc. Ital. progr. Scienze*, Rome, 1927, p. 300-316.

— Sulla reazione individuale del topo all'azione oncogena del catrame. *Boll. Soc. Ital. di Biologia speriment.*, Naples, 1927, n° 5.

— Influenza della castrazione sullo sviluppo e sulla evoluzione del carcinoma da catrame. *Boll. Soc. Ital. di Biol. speriment.*, Naples, 1927, n° 5.

— Sulla produzione sperimentale de carcinoma da catrame. *Boll. Lega ital. contro il cancro*, Milan, 1928, n° 1, p. 2-9.

- PASZKIEWICZ (L.). — De l'action cancérogène du goudron des Usines à gaz. Tr. des Laboratoires de Pathol., des Usines Varsovie. Nowotwory, 1923.
- PEACOCK (P.-R.). — Production of tumours in the fowl by carcinogenic agents: 1) Tar; 2) 1-2-5-6-Dibenzanthracène-lard. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, Londres, 1933, 36, n° 1, p. 141-152.
- PERACCHIA (G.-C.). — Effetti del catrame inietto nel tessuto sottocutaneo, Milan, 1931, 5, n° 1, p. 1-26.
- PÉRIGAUD (H.). — L'irritation par le goudron dans la genèse du cancer. *Progrès Médical*, Paris, 1927, n° 36, p. 1388-1391.
- Cancérisation par le goudron. *Les Néoplasmes*, Paris, 1929, 8, n° 2, p. 85-89.
- PETIT (S.-R.). — Note sur le cancer au goudron. *Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer*, t. 12, n° 8, p. 629-, 1223.
- POLOUSKIER (M.). — De l'influence des facteurs végétaux sur l'apparition des tumeurs malignes chez le rat. *C. R. Soc. Biologie*, t. III, p. 1025-, 1932.
- POLETTINI (B.). — Sul cancro sperimentale da catrame nel topo bianco. *Pathologia*, Gênes, 1928, n° 435, p. 4-6.
- Sull'azione di un fattore generale nella genesi del cancro da catrame nel topo bianco. *Tumori*, Milan, 1929, 15, (2^e série), n° 3, p. 306-310.
- Sulla difficoltà di ottenere il cancro cutaneo da catrame nel coniglio. *Atti della. Soc. fra Cultori delle Scienze mediche e naturali in Cagliari*, 1929, 31, n° 1, p. 35-48.
- POURBAIX (Y.). — Etude sérologique dans le cancer et le précancer. *Le Cancer*, Bruxelles, 1930, 7, n° 1, p. 1-40.
- PUCCINELLI (E.). — Influenza dell'alimentazione arsenicata sui tumori da catrame e spontanei. *Pathologica*, Gênes, 1930, 22, n° 460, p. 63-67.
- Sulla produzione di tumori di innesti embrionali in ratti con arsenico e con catrame. *Pathologica*, Gênes, 1930, 22, n° 465, p. 349-357.

- PUIR (L.). — Ueber die durch Teer verursachten Veränderungen des Magens der Ratte. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1926, Vol. 23, n° 6, p. 407-415.
- RAPOSO (S.-L.). — Le cancer à l'arsenic. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 13 janvier 1928, 98, n° 1, p. 86.
- O cancro experimental e as modernas ideas sobre a etiologia e a patôgenia des neoplasias malignas. *Arquivo de Pathologia*, Lisbonne, 1928, 2, n° 1, p. 41-421.
- Sur le rôle de l'arsenic dans la cancérisation par le goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1928, 98, n° 12, p. 997-999.
- La pseudo électrolyse du goudron (Méth. de Kotzareff) et l'action du chauffage du goudron cancérigène. *C. R. Soc. de Biologie*, 1928, t. 98, p. 999.
- Les deux facteurs de la genèse des carcinomes. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1928, 98, n° 12, p. 1001-1002.
- Action locale et générale du goudron dans la genèse du cancer, *Soc. de Biologie*, t. CIX, p. 1042, 1932.
- RAPOSO (L.-S.) et NORONHA (C. de). — Un nouveau cas de cancer experimental sous l'influence du goudron soumis à l'action d'un courant électrique. Méthode de Kotzareff. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, p. 877.
- REDING (R.). — Influence de quelques métaux sur le développement du cancer du goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1923, t. 89, p. 817.
- REDING et SLOSSE. — L'action des ions métal. sur les néoplasies. *Bull. de l'Ac. Royale de Médecine de Belgique*, Bruxelles, avril 1924.
- REINHARDT (M.-C.) et CANDEC (C.-F.). — Influence of sex and heredity on development of tar tumors (*Am. Journ. of Cancer*, 16, 640-644, May 1932).
- REINHARDT (M.-C.) et THIBAUDEAU (A.-A.). — Développement of multiple tumors in tarred and radiated animals. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, février 1934, 20, n° 2, p. 380-386.

- REISS (P.). — Sur les phénomènes anormaux produits dans le développement de l'œuf d'oursin par l'action du goudron. *C. R. de la Soc. de Biologie*, Paris, 1923, t. 89, p. 1316.
- RÉMOND (A.), SENDRAIL (M.), ROUDIL (V.). — Cancer du goudron et système réticulo-endothélial. *C. R. Soc. biol.* t. CI, p. 1000, 1929.
- RIGHI. — Sulla produzione sperimentale del cancro mediante catrame sottoposto alla azione di una corrente elettrica. *Pathologia*, Gênes, 1927, n° 10, 432.
- ROCA DE VINYALS (R.). — Les Mastzellen dans le cancer expérimental chez la souris blanche. *C. R. Soc. de Biol.*, t. 108, p. 177-, 1931.
- A propos de l'épithélio-sarcome expérimental. *C. R. Soc. de Biologie*, 110, 729-730, 1^{er} juillet 1932.
- ROFFO (A.-N.). — Adsorcion de coleslerina por el tumor. La coleslerina en el pasaje por el tumor. Resultados experimentales. *Bol. Inst. Medic. experim.*, Buenos-Aires, 1929, 4, n° 18, p. 101-109.
- Influencia de la coleslerina sobre el desarrollo del cancer de alquitrán. *Boll. Inst. Med. experim.*, Buenos-Aires, 1929, 5, n° 21, p. 144.
- ROFFO (A.-H.) et CORREA (L.-M.). — El Arsenica y el desarrollo del Cancer de alquitrán. *Boll. de l'Inst. de Med. exp.* Buenos-Aires, mars 1926, 2^e année, n° 12, p. 367-372.
- ROKHLINE (D.-G.). — Degtiarnaya papilloma belykh mycheï v svïasi nekotorymi ossobennostïami ikh konstitoutsii. *Vestnik Roeutg. i radiol.*, Leningrad, 1927, 5, n°s 2-3, p. 199-210.
- O vliianii pitaniïa na vosnik novenie papillom Krivonion vessa i dlitelnost gisni belykh mycheï, smasyvaïeanyseh Kamen novugilnoi. *Vestnik Roeutg. i radiolog.*, Leningrad, 1927, 5, p. 211-218.
- Das Teerpapillom bei weissen Mäusen in Zusammenhang mit einigen Eigentümlichkeiten ihrer Konstitution. *Virchow's Archiv.*, Berlin, 1928, 269, p. 467-479.

- ROUDONI (P.). — Ueber den Einfluss der Glucose. Verabreichung auf Teercarcinom Wachstum. *Klin. Woch.*, Berlin, 1926, vol. 5, n° 11, p. 465-466.
- ROUS (Peyton) et BOTSFORD (E.). — The incidence of cancer in tarred and sheitered mice. *Journ. exper. Med.*, New-York, 1932, 55, n° 2, p. 247-266.
- ROUSSY (G.). — Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron. *Bull. de l'Acad. de Médec.*, Paris, 1922, n° 23, p. 617.
- Etude expérimentale du Cancer. *Presse Médicale*, 1924, n° 20.
- How ne should regard the new theories of the origine of cancer. Cancer Control Symposium at Mohonk. *Eweg. Gyn. Obst.*, Chicago, 1927, 44, 5 A., p. 185-192.
- The nature of cancer. Report of the intern. conférence du cancer, Londres, 17-20 juillet 1928, p. 14-17.
- L'orientation actuelle des idées sur le cancer. *Ann. Médecine*, Paris, novembre 1928, 24, n° 4, p. 345-359.
- Conférence internationale du cancer de Londres. *Presse Médicale*, n° 72, 8 septembre 1928.
- Le Cancer in nouveau Traité de Médecine, Roger-Vidal et Tessier, Masson et Cie. Edit. Paris, 1929, (2^e Edit. avec la collaboration de MM. R. Leroux et M. Wolf), 846 p.
- ROUSSY (G.), LEROUX (P.) et PEYRE (T.). — Etat actuel de nos recherches sur le cancer expérimental du goudron. Conférence sur le cancer expérimental du goudron. *Leeuwenhoek-Inst.*, Amsterdam, 1922, t. XI.
- Cancer expérimental du goudron chez la souris blanche. *Bull. de l'Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1922, t. XI, p. 8.
- Cancer du goudron chez la souris. *Presse Médicale*, 1922, t. XXX, p. 1061.
- A propos des épithéliosarcomes. Discussion de leur interprétation. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 5, mai 1922.

- Le rôle du facteur « terrain » dans la production expérimentale du cancer par le goudron. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, juin, 1922.
- La pénétration du goudron dans le tissu sous-cutané de la souris blanche au cours du badigeonnage. *C. R. des séances de la Soc. de Biologie*, t. LXXXVIII, p. 603.
- Influence des facteurs d'irritation locale et du siège de l'application dans le cancer du goudron chez la souris. Congrès du Cancer, Strasbourg, 1923, t. II, p. 46.
- Cancer expérimental du goudron chez le lapin. Sur quelques modifications du stroma conjonctif. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 164.
- Influence des facteurs d'irritation locale dans le cancer du goudron chez la souris. *Bull. Assoc. fr. pour l'étude du Cancer*, 1924, t. XIII, p. 587.
- ROUSSY (G.), OBERLING (C.) et RAILLEANNU (C.). — Lésions expérimentales des centres nerveux provoquées par les applications locales du goudron. *C. R. Soc. de Biol.*, 104, 762-764, 1930.
- ROUSSY (G.) et WOLF (M.). — Cancer expérimental. *Annales de Médecine*, 1921, t. IX, p. 51 et 130.
- RUBENS-DUVAL. — Les réactions locales et générales de l'organisme à l'égard du cancer. Rapport du Congrès du Cancer de Strasbourg, juillet 1923, p. 83.
- RUSSEL (B.-R.-G.). — The experimental production of tar sarcome in mice and rats. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 1922, t. XXV.
- Experimental osteo-sarcome of the Rat. Eighth. Scientific. Report of the Imperial Cancer Research Fund-Londres 1923, p. 71.
- SALKIND (S.-J.) et SCHABAD (L.-M.). — Ueber die mitogene Strahlung des experimentellen Teerkrebses. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1931, 34, n^{os} 2-3, p. 216-227.
- SANCHEZ-LUCAS (J.-G.). — Teercarcinome bei vital-gepöiserten Mäusen. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1929, 28, n^o 4, p. 374-382.

- SANNIÉ (C.) et TRUHAUT. — Les agents chimiques cancérigènes. *Bull. Ass. fr. pour l'étude du Cancer*. Paris, janvier 1934, t. XXIII, n° 1. *La Pharmacie Française*, 1935, n° 4, p. 7.
- SATOI (A.). — Ueber Entwicklung von Granulationsgewebe und von Teercarcinomen bei gespeicherten Tieren. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1932, 35, n° 6, p. 574-584.
- SCHABAD (L.-M.) (*). — Les tumeurs primitives du poumon chez les souris badigeonnées au goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1928, 99, n° 32, p. 1497-1499.
- Studien über primäre Lungengeschwülste bei Mäusen und ihr Verhalten zum Steinkolenteer als cancersgenem Faktor. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1929, 30, n° 1, p. 24-59.
- Ueber operative Entfernung des Experimentellen Teerkrebses und dessen Vorstufen und die Fernresultate derselben. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 31, n° 6, p. 621-631.
- Experimental development of atypical epithelial growths following intratracheobronchial administration of coal tar into lungs. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 38, 154-177, 1932.
- SCHÄR (W.). — Die Bedeutung der grösse der geteerten Hautstelle für die künstliche Erzeugung von Geschwülsten. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 25 avril 1934, 40, n° 5, p. 456-464.
- SCHAW-MACKENZIE (J.-A.). — A « New-way » in cancer research. *Journ. of trop. med. and Hyg.*, Londres, 1930, 33, n° 9, p. 117-124.
- SCHIDTMANN (N.) et MATTHES (K.). — Untersuchungen über intracelluläre Wasserstoffionen Konzentration. Untersuchungen über die Reaction und Permeabilität von Zellen des Entzündeten und Geschwulstgewebes. *Zeitschr. f. d. ges. lop. Med.*, Berlin, 1927, 57, nos 1-2, p. 127-144.

(*) SCHABAD ou CHABAD. Nous avons laissé les deux orthographes du nom pour faciliter les recherches bibliographiques.

- SCHLOTTMANN (H.) et RUBENOW (W.). — Ueber Phenol, und Schwefelsäureausscheidung im Urin normaler und geteeter Kaninchen. *Zeitschr. f. Krebsf.*, Berlin, 1932, 36, n° 4, p. 459-466.
- SCHMIDT-OTT (A.). — Studien zur Geschwulstimmunität. VII. Experimenteller Beitrag zur Wertung der interferometrischen Untersuchungsmethode speziell die Diagnose des Carcinoms. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1927, 24, n^{os} 3-4, p. 292-324.
- SCHORR (G.) et SSOBOLEWA (N.). — Der Verlauf des Geschwülstbildungsprozesses bei weissen Mäusen unter verschiedenen Beleuchtungsbedingungen. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 31, n° 3, p. 308-338.
- SECHI (E.). — Influenza del catrame sulla formazione eteroplastica di osso nel rene del coniglio. *Riv. du pat. sper.* 5, 25-30, 1930.
- SEDGINIDSE (G.-A.). — Ueber die Veränderungen des elastischen Gewebes bei dem experimentellen Teerkrebs der weissen Mäuse. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 1931, n° 4, p. 369-394.
- Die kombinierte Wirkung der Röntgenstrahlen und Steinkohlenteers auf die Haut der weissen Mäuse. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 12 novembre 1932, 36, n° 1, p. 21-54.
- Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den experimentellen Teerkrebs. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, 1932, 37, n° 2, p. 195-214.
- SEEDORF (J.). — Production expérimentale du cancer mammaire chez le lapin et la souris blanche sous l'action du goudron. *C. R. Soc. de Biologie*, Paris, 1922, t. 87, p. 467.
- SEEL (L.). — Versuche über Beeinflussung des Wachstums des experimentellen Teerkrebses durch Extrakte von Drüsen mit innerer Sekretion. *Teerkrebs und Hypophysenextrakt. Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1924, V. 22, p. I.

- SEELIG (M.-G.) et COOPER (Z.-W.). — A review of the recent literature of tar Cancer (1927-1931 inclusive. *American journal of Cancer*, 1933, t. 17, n° 3, p. 589-667.
- SHIBATA (S.). — Experimental study of tars; bactericide action of volatile component of coaltar pitch. *Acta dermat.* 13, 178, feb. 1929.
- Study of the coal-tar pitch with special regard to its Epithelioma producing factor. *Monographiae Act. Dermatologicorum*, n° 5, 1929.
- Irritative action of volatile portion of coaltar pitch on conjunctivae. *Asta Dermat.*, 14, 626-628, décembre 1929.
- SILBERSTEIN (F.), FREUD (J.) et REVESZ (T.). — Zur Biochemie des Carcinomes Biochem. *Zeitschr.*, Berlin, 1927, 181, n° 4-6, p. 305-315.
- SLYE (M.). — The fundamental harmonies and the fundamental differences between spontaneous neoplasm and all experimentally produced tumors. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous cancer in mice. *The Journal of Cancer Research*, New-York, 1924, vol. VIII, p. 240.
- SOILAND (A.). — Notes on the etiology of cancer. *Ann. journ. Surg.*, New-York, 1930, 8, p. 654.
- SOKOLOFF (B.). — Cancérisation du tissu. *Les Néoplasmes*, Paris, 1928, 7, n° 2, p. 81-87.
- Rate et Cancer. *C. R. Soc. Biol.*, t. C, p. 707, 1928.
- A propos de la nature chimique de l'agent cancéreux. *C. R. Soc. Biol.*, t. CI, p. 888, 1928.
- SPIRITO (F.). — Tentativi di produzione del cancro sperimentale dell'utero con trattamento al catrame. *Arch. Obst. e. gin.*, Naples, 1929, 16, n° 8, p. 548-565.
- Deistvonion chetcheie natcha logot chizy, Kak chronitcheskii rasdrajytel Kogi mychei. *Vestnik Roentg i Radiol.*, Leningrad., 1927, 5, n° 2-3, p. 191-198.
- Contribution à l'étude du cancer expérimental chez la souris blanche. *Ann. de Roentg. et Radiol. de Leningrad*, 1928 3, n° 1, p. 4-49.

- SSOBOWEWA (N.-G.). — Die Haaregeneration nei Teermaüsen als eins der Konstitutionszeichen. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1932, 37, n° 2, p. 224-234.
- SSOBOWEWA (N.-G.), CHABAD (L.-M.) et CHOR (G.-W.). — Materialy k woprossou ob experimental nom rake on belych mychej. *Vestnik Roentg. i Radiol.*, 1927, Leningrad, 5, n°s 2-3, p. 136-164.
- Deistvonion chetcheie natcha logot chizy, Kak chronitcheskii rasdrajytel Kogi on michei. *Vestnik Roentg. i Radiol.*, Leningrad, 1927, 5, n°s 2-3, p. 191-198.
- STAJANO (C.). — Le traumatisme chronique expérimental, les réactions de la région auriculaire du lapin. *Les Néoplasmes*, Paris, 1928, 7, n° 1, p. 34.
- STAJANO (C.) et ESTABLE (J.). — Les altérations nerveuses du métamère correspondant à la région expérimentalement cancérisée. Irritation chronique et centre nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVII, p. 1557, 1931.
- STEFKO (W.). — Beiträge zur experimentelle Untersuchung der Morphogenese und der Histogenese der Neubildungen. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1924, vol. 21, p. 432.
- STERNBERG (A.). — Beiträge zur experimentellen Krebserzeugung durch Teer. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1923, v. 20, p. 420.
- Over bestraling van proefondervindelijken teer kanker med radium. *Ued. Tijdschr. v. Geneesk.*, Haarlem, 1927, n° 2, p. 234-240.
- Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf den experimentellen Teerkrebs sowie auf seine Entwicklungstadien. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1928, 26, n° 5, p. 386-403.
- STRAUCH (C.-B.) et BERNHARD (H.). — Versuche zur Krebsfrage. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1928, n° 5, p. 370-376.
- SUZUCHI. — *Pathologica*, 1931, t. 22, p. 182.
- TADAKI (Y.). — Experimentelle Studien über die Entstehung des Eecarcinoms an Gl-submaxillaris bei Kaninchen. *Mitt. a. d. Med. Akad. zu Kioto*-6, 375-376, 1932.

- Experimentelle Studien über die Entstehung des Eecarcinoms am Kehlkopfe. *Mitt. a d. med. Akad, zu Kioto-6*, 377-378, 1932.
- TANI (I.). — On neoplasmatous changes in fore-stomach of albinot rats produced by means of tar-injection of application per os. *Tr. Jap. Path. Soc.* 21., 715-717, 1931.
- TAVARES (A.). — Subsídios para o estudo da influencia do sistema nervoso no cancro experimental. *Arquivo de Pathologia*, Lisbonne, avril 1932, 4, n° 1, p. 56-97.
- Influence de la couleur du pelage sur la production du cancer du goudron. Soc. de Biol. de Porto, séance du 7 déc. 1933. In *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXV, n° 5, 1934, p. 571.
- De l'influence de l'énervation auriculaire sur le développement des tumeurs du goudron. *C. R. Soc. de Biol.*, Paris, t. 113, p. 763, 1933.
- TAVARES et MORAIS. — De l'influence de la sympathectomie sur le développement des tumeurs au goudron. Soc. de Biologie, t. 107, p. 1181, 1931.
- TAVARES (A.) et MORAIS (E.). — La sympathicectomie et l'évolution des tumeurs du goudron chez le lapin. Soc. de Biologie de Porto, séance du 25 novembre 1932. In *C. R. des séances de la Soc. de Biologie*, t. CXIII, n° 21, 1933.
- TEDESCHI (C.). — Lesioni du catrame per via endovenosa. *Tumori*, Milan, 1930, 16, n° 2, p. 101-124.
- Sulle alterazioni da catrame spennellato in topolini nella regione mammaria. *Tumori*, 5, 301-335, 1931.
- Eterotopie die epitelio pavimenti nell'apparats digerente. *Arch. Scienze Mediche*, Turin, 1931, 55, n° 6, p. 263-277.
- Sulle alterazioni da catrame spen nellato in topolini nella regione mammaria. *Tumori*, Milan, 1931., 5, n° 4, p. 301-335.
- Influenza di alcune radiazioni delle spettro solare sui tumori sperimentali. *Pathologica*, Gênes, 1932, 24, n° 484, p. 94-99.
- TEUTSCHLAENDER (O.). — Ueber Technik und Ergebnisse der experimentellen Krebserzeugung. *Strahlentherapie*, Berlin, 1923, vol. 15, p. 812.

- Ueber die endgültigen Ergebnisse unserer Experimente zum Nachweis carcinogener Komponenten im Heidelberger Gaswerkteer. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1923, vol. 20, p. 111.
- Zwei Fälle von malignem nämatoblastischen Reticuloendotheliom der Bursa Fabricii nach Impfung mit Roustumormaterial und andere überraschende Tumor. befunden bei Versuchstieren. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 32, n^{os} 1-2, p. 65-73.
- TEUTSCHLAENDER (O.) et SCHUSTER (H.). — Zur Histopathogenese des experimentellen Teerkrebses. I. Ueber das Verhalten der Mitosen in der Epidermis der Maus und ihre angebliche Bedeutung für die Entstehung des Krebses auf Grund des Materials unserer Teerpinselungsexperimente. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1926, vol. 23, n^o 3, p. 183-208.
- TSUNODA (T.). — Ueber Beziehungen zwischen Nerven und Geschwülsten. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1927, 25, n^o 6, p. 423-430.
- TWORT (C.-C.) et FULTON (J.-D.). — Further experimentes on the carcinogenicity of synthetic tars and their fractions. *Journ. pathol., and Bacter*, Londers, 1930-33, n^o 1, p. 119-143.
- Studien über die Konzentration des aktiven carcinomerregenden Prinzips in Oelen und Teern. *Zeitschr f. Krebsforschung*, 35, 543-573, 1932.
- TWORT (C.-C.) et ING (H.-R.). — Untersuchungen über Krebserzeugende Agentien. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1928, 27, n^o 4, p. 308-351.
- TWORT (C.-C.) et TWORT (J.-M.). — Studien über Krebsentstehung. Krebsbildungsfehgigkeit. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 32, n^o 5, p. 491-ô519.
- Cassification of fourthousand experimental oil and tar skin tumors of mice. *Lancet*, 1930, 218, n^o 5, 573, p. 1331-1335.

- Disease in relation to carcinogenic agent among 60.000 experimental mice. *Journ. Path. and Bacteriol.*, Londres, 1932, 35, n° 2, p. 219-242.
- TWORT (J.-M.). — The relative potency of carcinogenic tars and oils. *Journ. of. Hygiène*, 1930, 29, p. 373-379.
- TWORT (J.-M.) et TWORT (C.-C.). — Studies on the internal organs of mice painted with carcinogenic agents. *American Journ. of Cancer*, 1935, t. 23, p. 52-80.
- ULESCO-STROGANOWA (K.). — Ueber die Bedeutung des Bindegewebes bei der Krebsentwicklung. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1927, 25, n° 5, p. 394-406.
- VASSILIADIS (W.). — Au sujet de l'existence de substances antiblastiques dans la glande surrénale et l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, p. 1241, 1934.
- VELLEZ (L.). — La découverte des carbures synthétiques cancérigènes. *Paris Médical*, 17 mars 1934, 24, n° 11, p. 245-249.
- VLÈS (F.) et COULON (A. de). — Sur le sort ultérieur des greffes de tumeurs épithéliales provoquées. *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 1931, 192, n° 10, p. 641-643.
- Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — 10° partie: Nouvelles recherches sur le traitement des tumeurs de goudron de la souris par certains amino-acides. — 12° partie: Les substances accélératrices des cancers du goudron. — 13° partie: Les statistiques de survie dans le cas des injections de mélanges d'acides aminés aux souris à cancer de goudron. — 14° partie: Observations préliminaires sur les conditions du cancer spontané de la souris. *Arch. Physique Biol.*, Paris, 1931-1932, 9, n°s 1-2-3-4, p. 7-28, 235-266.
- VLÈS (F.), COULON (A. de) et NICOD (J.). — Expériences sur l'action d'acides aminés vis-à-vis des tumeurs de goudron chez la souris. *C. R. Acad. Sciences*, Paris, 1929-189, n° 26, p. 1205-1207.

- Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — VII^o partie: Action de certains amino-acides sur les tumeurs de goudron de la souris. — VIII^o partie: Etude des propriétés des produits de digestion pepsique. — IX^o partie: Les conditions de structure des courbes de réceptivité des souris pour les greffes de tumeurs épithéliales. *Arch. Physique Biol.*, Paris, 1930, 7, n^o 4, p. 183-206 et 8, n^{os} 3-4, p. 82-100 et 113-163.
- VLÈS (F.), COULON (A. de) et UGO (A.). — Recherches sur les propriétés physico-chimiques des tissus en relation avec l'état normal ou pathologique de l'organisme. — II^e partie: Etude statistique sur le cancer du goudron et les facteurs de son évolution. *Arch. Physique Biol.*, Paris, 1932, 9, n^{os} 3-4, p. 210-234.
- Les statistiques de survie dans les cancers de goudron de la souris après l'enlèvement de la tumeur, étude du rôle toxique de celle-ci. *Acad. des Sciences*, 16 juillet 1934, in *La Presse Médicale*, n^o 74, 15 septembre 1934.
- VORONOFF (S.) et ALEXANDRESCU (G.). — Tumeurs abdominales multiples chez le rat blanc, expérimentalement produites par l'injection longuement répétée d'un mélange à base de goudron. *Les Néoplasmes*, Paris, 1929, 8, n^o 3, p. 129-89.
- WALBUM (L.-E.). — Metallsalztherapie (Behandlung) von Teercancer bei weissen Mäusen. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 31, n^o 1, p. 1-29.
- WARBURG (O.), WIND (F.) et NEGELEIN (E.). — The metabolism of tumors in the body. *Journal of gen. Phys.* New-York, 7 mars 1927, 8, n^o 6, p. 519-530.
- WATERMANN (N.). — Sur quelques expériences thérapeutiques basées sur la théorie colloïdale du cancer. *C. R. des séances de la Soc. de Biologie de Belgique*, t. LXXXIX, p. 818.
- La cytolysé des cellules cancéreuses et sa régulation réticulo-endothéliale. *Le Cancer*, Bruxelles, 1927, 4, p. 281-293.

- Les données nouvelles de la cancérologie et leur intérêt pratique, *Bruxelles Médical*, 1932, 13, n° 5, p. 115-129.
- Zur Analyse der Tumoresistenz. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 17 mars 1934, 40, n° 4, p. 377-393.
- WATERMANN (N.) et KROMME (L. de). — Untersuchungen über Cytolyse beim Krebs. *Biochem. Zeitschr.*, Berlin, 1927, 182, nos 5-6, p. 377-398.
- WATSON (A.-F.). — Experimental tar tumours in the white rat. *Journ. of. Pathol. and Bacteriol.*, Londres, 1931, 34, n° 3, p. 301-306.
- Recent researches in experimental carcinogenesis. *Cancer review*, Londres, 1932, 7, nos 9-10, p. 445-460.
- Tar Cancer in mice maintained on diets supplemented with fresh liver. *Am. Journ. of Cancer*. New-York, octobre 1933, 19, n° 2, p. 389-395.
- WATSON (A.-F.) et MELLANBY (E.). — Tar cancer in mice. The technique of the comparative experiment. II The condition of the skin when modified by external treatment or diet, as a factor in influencing the cancerous reaction. *Brit. Journ. Experiment. Pathol.*, Londres, 1930, 11, nos 4 et 5, p. 267-281 et p. 311-322.
- WEISS. — Teerkarzinoms. *Brun's Beiträge für Klinische Chirurgie*, t. CLIV, n° 1, 21 novembre 1931, p. 153.
- WINKLER (K.). — Die vergleichende Pathologie der Geschwülste. *Erg. Biol.*, 1929, 5, p. 692-796.
- WOGLOM (W.-H.). — Experimental tar cancer. *Archives of Pathology*, 1926, t. 2, p. 533-709.
- The experimental study of cancer. *Am. Journ. of Cancer*, New-York, 1931, 15, n° 1, p. 12-14.
- Experimental cancer research. *Am. Journ. Med. Sci.*, 1931, 181, p. 157.
- WOGLOM (W.-H.) et HERLY (L.). — The carcinogenic activity of various dilutions. *Journ. Cancer Research*, New-York, 1929, 13, n° 4, p. 367-372.
- WOLKOFF (K.). — Zur Frage der Morphologie der Lipoidablagerungen im organismus der Teermäuse bei verschiede-

- ner Nahrungsart. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1930, 31, n° 3, p. 291-307.
- WOOG (P.). — Le Cancer. Essai d'une théorie cellulaire physico-chimique. Delagrave, édit. Paris, 1929, 140 p.
- YAMAGIWA (K.), FUKUDA (T.), KANOKO (Y) et AZUMA (T.). — Experimentelle Studie über die Resistenzsteigerung gegen carcinom. *Gann*, Tokio, mars 1926, 20, n° 1, p. 1-10.
- YAMAGIWA (K.) et MURAYAMA (K.). — The experimental production of mammary carcinoma on rabbits. *The Journal of Cancer, Research*, 1924, V. VIII, p. 119.
- YAMAGIWA (K.) et SAIGUSA (G.). — Wie wird das Wachstum des geeimpften Teerkankroïdes (Stamm Fukuda) durch die nachfolgende Teerpinselung beeinflusst. *Gann*, Tokio, 1928, 22, n° 2, p. 10.
- ZENKER (R.). — Ueber Teercarcinom mit langer Latenzzeit. *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Berlin, 1928, n° 2, p. 124-130.
-

Vu:

Nancy, le 30 Avril 1935.

Le Président de Thèse,

L. HOCHÉ.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 1^{er} Mai 1935.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 2 Mai 1935.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ.

Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Le produit employé. Le goudron</i>	17
Composition chimique	18
Température	18
Forme des cornues	18
Pression	19
Pouvoir cancérigène des goudrons	19
CHAPITRE III. — <i>Les animaux d'expériences</i>	23
CHAPITRE IV. — <i>Les méthodes</i>	29
1° Les badigeonnages	29
2° Les injections	38
3° L'introduction par les orifices naturels	40
4° Association de plusieurs voies d'introduction	42
CHAPITRE V. — <i>Les résultats</i>	45
1 ^{re} partie. — Action du goudron sur l'épiderme	49
2 ^e partie. — Action du goudron sur le derme	62
3 ^e partie. — Action du goudron sur les nerfs	66
4 ^e partie. — Action du goudron sur le sang	72
5 ^e partie. — Action générale du goudron. Troubles morphologiques provoqués à distance	77
CHAPITRE VI. — <i>Les facteurs modifiant l'action du goudron et les lésions qu'il produit</i>	85
A) Les facteurs endogènes: le système nerveux, le système réticulo-endothélial, les appareils glandulaires, les facteurs généraux	85

	Pages
B) Les facteurs exogènes: chimiques, physiques, ablation chirurgicale, action des greffes, les facteurs microbiens.	105
(C) Critique et conclusion	124
CHAPITRE VII. — <i>Les mécanismes</i>	129
1° Le mécanisme d'action du goudron: le cancer du goudron, maladie locale ou maladie générale	129
2° Les mécanismes cellulaires de la cancérisation par le goudron	137
3° Pathogénie des épithélio-sarcomes	143
CHAPITRE VIII. — <i>Les causes</i>	147
Rôle de l'arsenic, des différents corps composant le goudron. Isolement des corps cancérigènes: travaux de l'école anglaise	151
CHAPITRE IX. — <i>Conclusions générales</i>	185
TRAVAUX PERSONNELS	171
BIBLIOGRAPHIE	175



IMPRIMERIE G. THOMAS
28, rue de Solignac
NANCY



